Aus der Universitätsnervenklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. O. Schrappe

ANWENDUNGSBEREICH UND SUCHTPROBLEMATIK DES DISTRANEURIN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Walter Willfarth

aus Rothenburg o.d. Tbr.

Würzburg, den 15. Oktober 1980

1981

Aus der Universitätsnervenklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. O. Schrappe

ANWENDUNGSBEREICH UND SUCHTPROBLEMATIK DES DISTRANEURIN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Walter Willfarth
aus Rothenburg o.d. Tbr.

Würzburg, den 15. Oktober 1980

Referent:	Prof. Dr. H. Sattes
Korreferent:	Prof. Dr. O. Schrappe
Dekan:	Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität Würzburg

HERRN PROF. DR. H. SATTES

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Pharmakologische Eigenschaften des Distraneurin	3
III.	Anwendungsbereiche des Distraneurin	16
	1) Behandlung des Delirium tremens und der alkoholischen Abstinenzsymptome	16
	2) Behandlung der Entzugsdelirien nach Medikamentensucht mit Distraneurin	24
	3) Behandlung von prä- und eklamptischen Krampfzuständen in der Gynäkologie	25
	4) Anwendung von Distraneurin in der Anästhesie	30
	5) Behandlung des Status Epilepticus und extrapyramidaler Bewegungsstörungen mit Distraneurin	33
	6) Behandlung von Schlafstörungen und Unruhezuständen in der Geriatrie	38
IV.	Suchtproblematik bei Distraneuringebrauch	49
	1) Suchtverständnis in der Psychiatrie	49
	2) Gefahren der Distraneurinabhängigkeit	53
V.	Zusammenfassung	62
	Literaturverzeichnis	67

I. EINLEITUNG

Distraneurin[1], das mit dem Thiazolanteil des Vitamin B_1 verwandt ist, wurde 1953 von den französischen Forschern Charonnat, Lechat und Chareton (50, 51) entdeckt. Das Medikament besitzt neben sedativen und hypnotischen auch antikonvulsive Eigenschaften. Seit seiner Einführung im Jahr 1957 in Frankreich (in der Bundesrepublik im Jahr 1963) wurde es in steigendem Umfang bei der Behandlung der Eklampsie, des Status epilepticus, der Verwirrtheitszustände, der Schlafstörungen geriatrischer Patienten und der Alkoholentzugssymptome verwendet Seine Hauptbedeutung erlangte das Präparat aber in der Therapie des Delirium tremens und es gewann hier nach den Angaben zahlreicher Autoren (102, 255, 266) den Rang eines "Mittels der Wahl".

In dem Zeitraum 1961 bis 1978 wurden aber auch annähernd 60 Berichte mit der Thematik der "Gefahr einer Distraneurinabhängigkeit" veröffentlicht. Besonders im deutschsprachigen Raum verschrieben hauptsächlich praktische Ärzte das Medikament in den letzten Jahren vermehrt ambulant und über längere Zeit zur Linderung von alkoholischen und medikamentösen Entzugserscheinungen. Dies veranlaßte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Jahre 1977 auf eine strenge Indikationsstellung für Distraneurin hinzuweisen. (5)

Der erste Teil der Arbeit setzt sich mit den pharmakologischen Eigenschaften des D. auseinander. Es werden tierpharmakologische und -toxikologische sowie klinische Experimente und Untersuchungen der letzten 15 Jahre erörtert. Außerdem wird auf die Nebenwirkungen

---

1 Die Substanz erhielt auch die Namen Chlormethiazol und Clomethiazole. Weitere Bezeichnungen sind Hemineurin und Heminevrin. In der Dissertation wird der Name Distraneurin verwendet, und mit D. abgekürzt.

von D. und die Frage möglicher atemdepressorischer Komplikationen bei intravenöser Applikation des Hypnotikums eingegangen.

Der mittlere Abschnitt der Studie beinhaltet die vielfältigen Anwendungsbereiche für D. Es werden die Behandlung der Abstinenzsymptome und des Delirium tremens nach Alkoholabusus sowie die Therapie von Entzugsdelirien nach Medikamentensucht dargestellt. Als ein weiteres Hauptindikationsgebiet gilt die Geriatrie, wo D. bei Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, akuten Psychosen und Unruhezuständen eingesetzt wird. Auch findet D. eine Anwendung in der Anästhesie. Als Antikonvulsivum dient es zur Behandlung der Eklampsie und des Status epilepticus.

Im dritten Teil der Arbeit wird auf die aktuelle Problematik einer möglichen Distraneurinabhängigkeit eingegangen. Neben dem psychiatrischen Suchtverständnis werden die Disposition zum D.-Mißbrauch, die Kombination des Sedativums mit Alkohol und anderen Arzneimitteln, sowie das Auftreten einer Abhängigkeit und Sucht bei der ambulanten und Langzeitbehandlung erläutert.

Methodisch wurde so verfahren:

1) Darstellung der Eigenschaften des D.
2) Erörterung der Anwendungsbereiche des Medikamentes
3) Suchtproblematik bei Anwendung des D.
4) Zusammenfassung

Quellenmaterial:

Die Arbeit umfaßt 323 Literaturbeiträge aus den Jahren 1953 bis 1980. Sie wurden aus dem Index Medicus und den DIMDI-Informationen (Köln) entnommen. Hinzu kamen Kongreßberichte aus Hanko (Norwegen 1965), Zagreb (Jugoslawien 1970), Ibadan (Nigeria 1971) und Erlangen (Bundesrepublik Deutschland 1973).

II. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN DES DISTRANEURIN

Die Entdeckung der pharmakodynamischen Eigenschaften des D. geht auf die französischen Forscher CHARONNAT, LECHAT und CHARETON (50, 51) zurück, die sich mit der Substanz beim Studium von Schockzuständen nach der intravenösen Injektion von Vitamin B_1 (Thiamin, Aneurin) befaßten. Die Autoren isolierten die beiden Komponenten des Vitamins. Es konnte im Tierversuch nachgewiesen werden, daß der Schockeffekt ausschließlich auf den Pyrimidinteil beschränkt war, während der Thiazolanteil eine antikonvulsive Wirkung zeigte (50, 51, 52, 53, 180, 181, 203). Dieses Resultat gab den Anstoß zu erweiterten Untersuchungen der chemischen und pharmakologischen Eigenschaften mit der Zielsetzung, die Möglichkeiten der therapeutischen Ausnutzung des festgestellten krampflösenden Effektes zu ergründen (291).

Bei der Thiazolkomponente, deren Struktur 4-Methyl-ß-5-oxy-Thiazol (Abb. 1) ist,

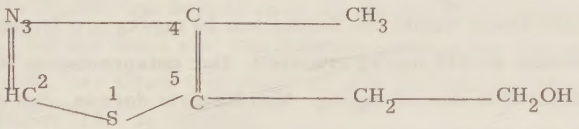

Abb. 1

handelt es sich um eine farblose und alkalische Flüssigkeit. Ihre chemische Struktur macht sie für die Durchführung einer Vielzahl von strukturellen Änderungen sehr geeignet. Es seien die Oxydation des CH_2OH-Radikals oder des Schwefelatoms, die Veresterung bei CH_2OH, die Eliminierung des CH oder die Substitution in dieser Position und die Möglichkeit der Verlängerung oder Abkürzung der Seitenkette erwähnt (182, 183, 184, 195). Die Formel des Derivates

mit den günstigsten pharmakologischen Eigenschaften zeigt einen Ersatz der Hydroxylgruppe durch ein Chloratom. Diese Substanz, auch CTZ genannt, ist eine alkalisch reagierende Flüssigkeit, die sich bei Aufbewahrung an der Luft verfärbt und deren Salze weiße, kristallinische und instabile Verbindungen mit charakteristischem Geruch und Geschmack darstellen. Pharmazeutische Anwendung findet das Äthan-Disulfonat (SCTZ) (Abb. 2), eine Substanz mit relativ guter Stabilität.

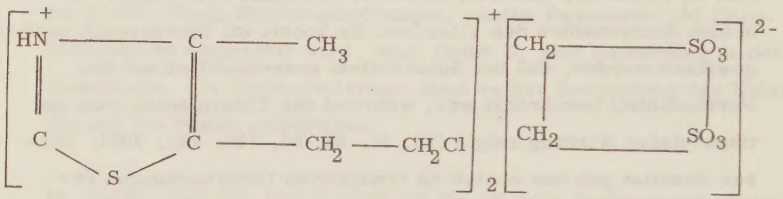

Abb. 2

Ein Großteil der pharmakologischen Untersuchungen wurde mit einer 2%igen D. -Lösung (ph = 2,9) durchgeführt.

1957 unternahmen CHARONNAT und Mitarbeiter (52) erstmals toxikologische Experimente mit Tieren. Sie injizierten SCTZ intravenös. Der DL_{50}-Wert lag für Mäuse bei 236 mg/kg. Die kleinste tödliche Dosis wurde bei Zufuhr von 10 mg/kg pro Minute für das Kaninchen zu 635 mg/kg ermittelt. Der entsprechende Wert für Pentobarbital war 34 mg/kg. Man folgerte daraus, daß die akute Toxizität des D. in etwa 20mal niedriger sei. Nach Zufuhr von 40 mg/kg D. traten eine Muskelerschlaffung und eine Verlangsamung der Atemfrequenz ein, bei 95 mg/kg fand man bereits einen Zustand von tiefer Kornealanästhesie. Die Tiere starben an einer Atemlähmung.

Die Verabfolgung des Medikamentes über längere Zeit rief keine chronisch-toxischen Reaktionen hervor. Die tägliche Zufuhr von D.

über zwei bis sechs Monate hatte keinen Einfluß auf das Wachstum von Kaninchen und Ratten. Histopathologische Veränderungen innerer Organe wurden im Vergleich zum Kontrollmaterial nicht gefunden.

Wie man in Isotopenstudien beobachtete, passierten D. oder seine Komponenten die Plazentarbarriere (136). Man leitete daraufhin eine Untersuchung über die teratogenen Eigenschaften des Medikamentes ein. Sie wurde in Kooperation mit dem Maison Research Institut Worchester gemäß den Empfehlungen der FDA von HADIDIAN und SMITH (293) an Ratten durchgeführt. Es war bemerkenswert, daß D. unter den experimentellen Bedingungen bei der Nachkommenschaft keine Abnormalitäten produzierte.

Pharmakologische Versuche zeigten, daß D. primär antikonvulsive, sedative und hypnotische Eigenschaften besitzt. CHARONNAT und Mitarbeiter (51, 52) fanden bei Tierexperimenten eine inhibierende Wirkung des D. auf Pentazol- oder Elektroschockkonvulsionen. Krämpfe, die durch Insulin induziert wurden, konnten hingegen nicht beeinflußt werden (186). Die antikonvulsive Eigenschaft des Mittels trat bereits nach intraperitonealer Injektion von 25 mg/kg bei der Maus ein. Die Substanz hemmte die Tätigkeit der Gehirnrinde, der Effekt trat rasch ein und war von verhältnismäßig kurzer Dauer (10 - 30 Minuten).

Die sedative Wirkung des D. wurde mittels Aktivitätsregistrierung an normalen und stimulierten Mäusen bestimmt. Man ermittelte, daß sich das Medikament nach intraperitonealer Zufuhr von 25 - 75 mg/kg Körpergewicht mit einer Wirkungsdauer von 22 - 25 Minuten ausgeprägt sedativ zeigte. Die motorische Unruhe und Übererregbarkeit von Tieren, die mit Amphetamin und Amino-di-proprionitril behandelt wurden,konnten leicht gedämpft werden.

Durch eine i.p.-Gabe von 100 mg/kg D. erreichte man bei der Maus einen hypnotischen Zustand. Dessen Dauer variierte mit der verwendeten Tierspezies und der Zufuhrart. Eine langsame intravenöse Injektion des Medikamentes führte beim Kaninchen nach vier Minuten zu einer muskulären Atonie, nach zehn Minuten war bereits der Kornealreflex aufgehoben. Die Schlafdauer betrug 70 Minuten.

SVEDIN (291) stellte in einer Übersicht die Beeinflussung der Nervenzentren von Tieren durch D. dar. Sowohl eine orale wie auch eine parenterale Medikamentenzufuhr verursachten eine Hypothermie. Es kam bei Ratten zu einer Senkung der rektalen Temperatur von mehr als $3^{o}C$, die etwa sechs Stunden anhielt. D. zeigte darüber hinaus einen antipyretischen Effekt und wirkte der durch Pyrogene (z.B. Antigonokokkenvaccin) hervorgerufenen Hyperthermie entgegen. Bei Verwendung von peripher wirkenden Substanzen (z.B. Dinitro-2-4-phenol) blieb hingegen die temperatursenkende Eigenschaft des Medikamentes aus.

Die schnelle i.v.-Injektion von kleinen Dosen D. führte beim Kaninchen zu keiner wahrnehmbaren Beeinflussung des Atemzentrums. Bei langsamer Zufuhr größerer Mengen (10 mg/kg pro Minute) wurde die Ventilationsfrequenz herabgesetzt und die Amplitude etwas erniedrigt (49, 50, 51, 52, 84, 149). Hohe subletale Dosen der Substanz bewirkten kurzzeitige Atemstillstände, denen Phasen mit erhöhter Respirationshäufigkeit folgten. Wie bei Versuchen mit apomorphinbehandelten Hunden festgestellt wurde, zeigte D. einen kurzzeitig hemmenden Effekt auf das Brechzentrum.

Ein Einfluß des D. auf die verschiedenen Teile des autonomen Nervensystems schien gering zu sein. Tierversuche bewiesen, daß die Blutdruckveränderung nach Zufuhr von Adrenalin, Noradrenalin,

Acetylcholin oder Nikotin durch die Substanz nicht rückgängig gemacht werden konnte. Das Medikament war ohne antihistaminische Wirkung. Bei Experimenten am isolierten Meerschweinchendarm stellte man einen gewissen neuro-muskulären Effekt im Sinne einer Tonussenkung fest. Mit Acetylcholin und Barium induzierte Kontraktionen konnten durch D. gehemmt werden. Eine curareartige Wirkung auf die Endplatten der quergestreiften Muskulatur wies man nicht nach. Untersuchungen an der Kaninchenkornea deuteten auf keinen lokalanästhetischen Einfluß hin (291). Eine hochdosierte schnelle intravenöse Injektion von D. bei narkotisierten Katzen bewirkte eine vorübergehende dosisabhängige Senkung des arteriellen Blutdrucks (10-20 mm Hg systolisch) und einen kurzzeitigen Anstieg der Herzfrequenz, der temporalen Durchblutung und des zentralvenösen Druckes (256). Es wurden keine EKG-Veränderungen beobachtet. Die Substanz hatte nur einen sehr geringen Effekt auf die Hypophyse oder Nebennierenrinde. Auch traten keine Zeichen einer Antithyreoidea-Wirkung zu Tage (291).

Eine 0,8%ige D.-Infusion von 250 ml führte in einem Hundeversuch zunächst zu einem Anstieg des zerebralen Stoffwechsels, der nach 10 - 25 Minuten wieder den Ausgangswert einnahm. Die Autoregulation der Gehirndurchblutung blieb trotz Änderungen des arteriellen Mitteldruckes und des P_{CO_2}-Spiegels während der D.-Behandlung erhalten (238). Bei einer experimentellen Anoxie von Fischen, Ratten und Hunden in vivo sowie an isolierten Nervenpräparaten nach Warburg konnte durch D. eine signifikante Reduktion des O_2-Verbrauchs und der Ionenpermeabilität festgestellt werden. Unter der Anwendung des Medikamentes war es möglich, die Anoxiedauer zu verlängern (48, 79, 80).

VOTAVA (309) untersuchte die Wirkung von D. und Diazepam auf das Alkohol-EEG und das Verhalten von Ratten. D. allein steigerte

die EEG-Aktivität ohne die Motilität der Tiere zu ändern. Die Kombination Diazepam und Alkohol führte zu einer starken Abnahme der Gehirnströme und der Beweglichkeit der Tiere. Simultan trat eine Atemdepression auf. In einem weiteren Rattenversuch fanden VAPAATALO und KARPPANEN (303) einen Anstieg der Blutglukose- und SGOT-Werte nach einer kombinierten Alkohol-D.-Applikation. Die Katecholaminverteilung wurde durch die Gabe des Medikamentes nicht beeinflußt. POGADY (239) wies auf die unterschiedlichen pharmakodynamischen Wirkungen von Lucidril und D. bei Tieren hin. Beide Medikamente stimulierten aber die aerobe Glykolyse.

STREICHENBERGER und Mitarbeiter (290) zeigten in Tierversuchen, daß die D.-Wirkung durch nachfolgende Barbituratgabe potenziert wurde, während die Barbiturateigenschaften durch nachfolgende D.-Applikation additiv verstärkt wurden. TONEBY und ÖGREN (299) verglichen an Mäusen den sedativ-hypnotischen Einfluß des D. mit dem von Phenobarbital. Sie stellten fest, daß die Tiere auch bei hypnotischen D.-Dosen leicht erweckbar waren, während dies bei gleichen Barbituratmengen nicht der Fall war. Oft trat nach Gabe noch Phenobarbital bei den Tieren anstelle der Sedation eine Excitation und Hyperaktivität auf. SWEDBERG (286) demonstrierte in Experimenten die unterschiedlichen Angriffspunkte und Wirkungen von Äthanol und D.

Ausführliche Studien über Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung des D. nahm ALLGEN vor (1). Das mit S_{35} gekennzeichnete Medikament gab er den Mäusen intravenös. Die Verteilung der Radioaktivität zeichnete der Autor intervallsmäßig auf. Nach der Injektion wurde D. innerhalb einer Stunde aus dem Blutplasma entfernt. Die Substanz und seine Metaboliten konnten die Bluthirnschranke und die Plazenta passieren. D. wurde rasch in der Leber abgebaut. BONNICHSEN (37) fand mittels Dünnschicht-

chromatographie als Hauptprodukt, das aus der Leber extrahiert werden konnte, die 4-Methyl-5-thiazolessigsäure, während HERBERTZ und REINAUER (130) als häufigste Exkretionssubstanz das 4-Methyl-2-hydroxy-4-thiazol-5-acetylglycin beobachteten.

D. wurde, was quantitative Messungen von ALLGEN (1) ergaben, hauptsächlich in metabolisierter Form über die Nieren ausgeschieden. Bereits nach drei Stunden fand der Autor im Urin der Ratten 70 % der zugeführten Dosis in Form von Abbauprodukten. NABER (219) untersuchte an Hunden den Einfluß des Medikamentes auf die Nierenfunktion. Er stellte einen D.-Clearancewert fest, der etwa 1/7 der glomerulären Filtrationsrate entsprach und von der Urinacidität abhängig war. Bei einer alkalischen Stoffwechsellage nahm der tubuläre Rücktransport, der weitgehend als passive Rückdiffusion stattfand, ab. Der Autor forderte für den klinischen Einsatz der Substanz, daß sie nur nach Ausgleich einer vorhandenen Azidose verabreicht werden sollte. Bei Nichtbeachtung müßte mit einer zunehmenden Funktionseinschränkung der Niere und damit mit einer verminderten renalen Ausscheidung des Medikamentes gerechnet werden.

Verschiedene Tests gaben einige aufschlußreiche Hinweise auf einen möglichen Wirkungsmechanismus des D. (7). Interessant war, daß das Medikament in denselben Dosierungen Metrazol- und Strychninkrämpfen entgegenwirkte. Dies war auch bei Benzodiazepinen der Fall. Barbiturate andererseits zeigten einen stärkeren Antimetrazol- als Antistrychnineffekt. CURTIS und JOHNSTON (56) stellten die Hypothese auf, daß Strychnin die Glycinrezeptoren im Gehirn blockierte. Die antikonvulsive Wirkung des D. versuchte man teilweise mit dem direkten Einfluß der Substanz auf glycinhaltige Interneuronen im Cerebrum zu begründen. Gestützt wurde diese Annahme durch elektrophysiologische Befunde in Ver-

suchen mit Meerschweinchen (226).

Ferner mußte von der Hypothese ausgegangen werden, daß die sedativ-hypnotischen Eigenschaften des D. nicht in direkter Beziehung zu seiner antikonvulsiven Wirkung standen, da Amphetamine nur den dämpfenden nicht aber den krampfhemmenden Effekt der Substanz antagonisierten. LIBBRINK (194) setzte die sedierende Eigenschaft der Barbiturate und Benzodiazepine zu einer Verminderung des Noradrenalinumsatzes in Beziehung. Die hypnotische Wirkung des D. versuchte man als mögliche Folge einer Schwächung der Katecholaminübertragung zu erklären. AMLER und BERGENER (23) vermuteten aufgrund von EEG-Aufzeichnungen den Angriffspunkt des D. in Höhe der Großhirnrinde und der Formatio reticularis.

MAJUMDAR (205) ging von der Hypothese aus, daß eine Interferenz des D. mit den hypothalamischen Neurotransmittern Dopamin und Serotonin vorliegt. Er bestimmte mittels Radioimmunassay den Prolactinspiegel vom Patienten vor und nach der Gabe des Sedativums und fand dabei eine signifikante Abnahme des Hormonblutwertes.

Die Pharmakologie des D. wurde auch in Humanversuchen studiert. Dabei konnte festgestellt werden, daß die im Tierexperiment ermittelten Resultate auch für den Menschen Gültigkeit zeigten. FISCHLER (73) und FRISCH (78) unternahmen ausführliche pharmakokinetische Untersuchungen und bestimmten die Plasmakonzentrationen von D. nach Gabe der verschiedenen Darreichungsformen (Tabletten, Kapseln und Mixtur) an gesunden Versuchspersonen. Bei Verabreichung von zwei Kapseln (= 0,4 g D.) wurde die maximale Serumkonzentration nach 30 Minuten und bei Applikation von 2 Tabletten (= 1,0 g D.) nach 70 Minuten erreicht. Bei Gabe von 10 ml D.-Mixtur (= 0,5 g D.) trat die maximale Serum-

konzentration schon nach 10 - 15 Minuten ein. Die Plasmawerte des Medikamentes standen in guter Relation zum Sedierungsgrad des Probanden. Eine hypnotische Wirkung erreichte man, sobald die D.-Menge im Blutplasma der Versuchsperson den Wert 1 µg/ml überschritten hatte. Die mittlere biologische Halbwertszeit in der Eliminationsphase betrug 51 Minuten. Der Grad der Proteinbindung des D. lag im Bereich von 64 %. MOORE (214,215) untersuchte Verteilung, Metabolismus und renale Ausscheidung der Substanz beim Menschen. D. zeigte dabei einen hohen Verteilungsgrad, weniger als 15 % der oral gegebenen Dosis war systematisch wirksam. Mittels Massenspektrometrie konnte der Autor D. und fünf seiner Abbauprodukte im menschlichen Urin nachweisen. RUSSAK und ORLICKY (253) betonten in ihren Metabolismusstudien über D., daß man das Medikament nur nach gründlicher Prüfung der Leber- und Nierenfunktion geben sollte. WILSON (315) untersuchte die Wirkung von D. auf das kardiovaskuläre System. Die Versuchspersonen wurden durch eine rasche Infusion in eine leichte Anästhesie versetzt. Man registrierte dabei eine geringe Änderung des Herzminutenvolumens im Sinne einer leichten Tachykardie. Der zentralvenöse Druck blieb während des Experiments stabil. Bei einigen Patienten war eine signifikante Beschleunigung des Pulses ohne Einfluß auf die Herzaktivität festzustellen.

Der Einfluß von parenteralen D.-Dosen auf die Atmung wurde von GEISLER und HERBERG (95) an Probanden studiert. Hierbei fand sich eine mäßige Abnahme des Erregungsquotienten des Respirationszentrums. Die gemessenen Werte lagen im gleichen Bereich wie die für andere ZNS-wirksame Substanzen bestimmten Quotienten. Bei ateminsuffizienten Patienten beobachteten die Autoren einen mäßigen Anstieg der $paCO_2$- und eine gleichzeitige Abnahme der paO_2-Werte. GIACOBINI (98,99) sowie HUHN und BÖCKER (150, 151) wiesen auf die atemdepressorische Wirkung des D. hin. Nach einer extrem raschen Infusion einer 1,5%igen Lösung beobach-

teten LAXENAIRE, TRIDON und POIRE (178) einen Zustand von Apnoe.

Bei einer intravenösen D.-Injektion trat innerhalb weniger Minuten ein anfangs sehr tiefer Schlafzustand ein, der mit Muskelerschlaffung, abgeschwächten Reflexen und Miosis korreliert war. Dieses Stadium ging verhältnismäßig rasch in einen oberflächlichen physiologischen Schlaf über. Der Patient reagierte während der gesamten Medikamentationsdauer auf äußere Schmerzreize, zeigte jedoch nach dem Erwachen eine vollkommene Amnesie (291).

MÜTING und REIKOWSKI (217) testeten an Probanden den Einfluß des D. auf die Stoffwechselfunktion einer vorgeschädigten Leber. Bei Zirrhosekranken kam es während der D.-Gabe zu einer Senkung des Blutammoniakspiegels und einer Steigerung des Harnstoff-N-Gehaltes im Serum, also zu einer Besserung der Harnstoffsynthese. Fettleberpatienten zeigten eine Abnahme des SGOT-Wertes und eine Zunahme des Serum-Kaliumspiegels.

PENTIKAEINEN (232) betonte, daß D. bei Patienten mit Leberzirrhose in reduzierter Dosis gegeben werden sollte. Er fand einen Anstieg von nicht metabolisiertem D. im Blut im Vergleich zu den Werten gesunder Probanden.

Eine wesentliche Rolle spielen bei der Beurteilung der Effektivität eines Medikamentes seine Nebenwirkungen. Diese kamen während der D.-Behandlung relativ selten vor. Bei Anwendung von Tabletten traten gastrointestinale Störungen wie Dyspepsie, Nausea und Erbrechen auf. D.-Kapseln mit einem pH-Wert um sieben konnten diese Nebeneffekte reduzieren. Meist fanden die Autoren (32, 33, 46, 52, 92, 93, 98, 99, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 170) bei den Patienten nach Injektion dieses Medikamentes einen

Nies- und Hustenreiz, Brennen in Hals und Nase, eine Hypersalivation sowie leichte hypotone Kreislaufregulationsstörungen, die nach 5 - 10 Minuten wieder verschwanden. Vereinzelt trat auch ein Ansteigen der Bronchialsekretion bei Probanden nach D. -Applikation auf (4). Für die Bronchorrhoe schien die Verabreichung einer zu hohen Dosis der Substanz innerhalb eines bestimmten Zeitraums verantwortlich zu sein. HEUBERG (132) berichtet von einem Patienten, der nach D. -Gabe unkoordinierte Bulbusbewegungen zeigte.

Die Injektion einer 2%igen D. -Lösung (pH = 2,9) führte nach FINNSON und WERNER (71) in neun hintereinander folgenden Fällen einer Delirium tremens-Behandlung zu einer intravasalen Hämolyse und einer Methämoglobinurie. GARDE (91) fand außerdem einige Stunden nach Infusionsbeginn an der Einstichstelle eine intensive Rötung und Schwellung als Zeichen einer Thrombophlebitis. Die venöse Toleranz des D. wurde durch die Einführung einer 0,8%igen Lösung mit einem pH-Wert von 6,5 verbessert, so daß auch kaum noch Gefäßwandreizungen auftraten (245). In-vivo- und in-vitro-Versuche zeigten, daß in therapeutischen Dosen bei D. -Applikation Blutgerinnungsveränderungen vernachlässigt werden konnten (220). GÄRTNER (89) beobachtete in 53 Fällen die Entwicklung einer postmedikamentösen perimembranösen Glomerulonephritis (PGN) während einer Therapie mit Penicillamin, Gold, Quecksilber und D.

Der charakteristische Farbüberzug der D. -Kapseln, Tartrazin, verursachte bei einigen Patienten einen blassen, juckenden und fleckigen Hautausschlag an Gesicht, Hals, Armen, Gesäß und Beinen. Nach dem Entzug des Medikamentes und einer gleichzeitigen antihistaminischen Behandlung verschwand das Ekzem innerhalb 24 Stunden (163, 202, 310).

Wie bei jedem Sedativum, so wurde auch bei D. eine Herabsetzung des Reaktionsvermögens im Straßenverkehr und am Arbeitsplatz beobachtet. Alkohol verstärkte die Wirkung der Substanz. Die gleichzeitige Gabe von Barbituraten, Promazin, Promethazin oder auch Diphenylhydantion mit D. führte zu einem Additions- und Potenzierungseffekt der Medikamente im Hinblick auf ihre atemdepressorischen Eigenschaften (117, 292). Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen oder bereits bestehender respiratorischer Insuffizienz erforderten eine sorgfältige Indikationsstellung bei der Anwendung des D. (270).

HOSSFELD (140) fand, daß Komplikationen und Todesfälle während der D.-Therapie im Zusammenhang mit der Atem- und Kreislaufschwäche der deliranten Personen gesehen werden müßten. Auch die sechs Patienten von PENTIKAEINEN (231), die bei oder kurz nach einer D.-Infusion starben, zeigten aufgrund ihres excessiven Alkoholmißbrauches ZNS- und Leberschäden sowie pathologische Veränderungen in den Lungen (chronische Bronchitis, Emphysem). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen bei toxikologischen Erforschungen und Autopsien von Todesfällen in Verbindung mit D.-Einnahme ROBINSON und seine Mitarbeiter (246). SATTES (259, 260) beschrieb ebenfalls einen tödlichen Zwischenfall nach Applikation des Medikamentes. Dieser wurde durch Aspiration von Mageninhalt bei einem durch eine D.-Intoxikation bewußtlos gewordenen Patienten hervorgerufen. SCHIESSEL (269) empfahl eine hochdosierte D.-Verabreichung möglichst zu vermeiden oder falls diese unumgänglich war, eine regelmäßige Bronchialtoilette und Dauerintubation durchzuführen. LAVAUD (177) und WOOD (318) warnten vor einer unangemessenen Verabreichung des Medikamentes bei Neugeborenen. Eine große Gefahr bestand in der unterlassenen Überwachung der D. Infusionstherapie. In Skandinavien traten zwei Todesfälle auf, weil Patienten die Tropfgeschwindigkeit verstellt hatten und dadurch 400 - 500 ml der Substanz in kürzester

Zeit intravenös gegeben wurden (322). IKONOMOFF (154) dagegen fand nach parenteraler D.-Gabe bei deliranten Alkoholikern eine zentrale Sympathikusblockade, die unabhängig von Dosis und Infusionsgeschwindigkeit war. Diese Blockade machte sich als tiefer narkoseähnlicher Schlaf und dauernde Miosis bemerkbar. Der Autor betrachtete D. als eine parasympathomimetisch wirkende Substanz, bei der immer mit der Möglichkeit einer Atemdepression und eines Herzstillstandes gerechnet werden muß. Diese Feststellung wurde bis jetzt von keinem anderen Autor bestätigt.

BRAUN (40), BURMEISTER (42) und OLIVER (227) berichteten über D.-Vergiftungen infolge Überdosierung, die bei Suizidversuchen Erwachsener vorkamen. Sieben Stunden nach der Tabletteneinnahme traten als Intoxikationszeichen Vitamin B-Geruch, tiefe Bewußtlosigkeit mit Areflexie, schlaffer Muskeltonus, extreme Pupillenerweiterung und eine deutliche Atemdepression auf. EEG-Aufzeichnungen komatöser mit D. überdosierter Patienten zeigten dominante Alpha- oder langsame Beta-Wellen mit einer Frequenz von 11 - 16 Hertz (45, 210). Die Resorptionsverzögerung schien sich auf eine Herabsetzung der Motilität und der Muskelspannung im Bereich des Verdauungstraktes zurückführen zu lassen. Das Medikament konnte man lediglich im Mageninhalt unverändert nachweisen. D. wurde sehr schnell über mehrere Stufen abgebaut, so daß die ursprüngliche Substanz weder im Urin noch im Blut zu ermitteln war. Die Intoxikationsdauer betrug je nach Tablettenmenge bis zu 30 Stunden.

Die Vergiftungsbehandlung hat symptomatisch zu erfolgen, da es kein spezifisches Antidot gibt. Sie besteht in einer Magenspülung, im Freihalten der Atemwege, im Abfangen des Blutdruckabfalls und eventuell in einer forcierten Diurese oder Hämodialyse. Eine D.-Intoxikation hat eine günstige Prognose. Es treten keine neurologischen Folgeerscheinungen auf (7).

III. ANWENDUNGSBEREICHE DES DISTRANEURIN

1) BEHANDLUNG DES DELIRIUM TREMENS UND DER ALKOHOLISCHEN ABSTINENZSYMPTOME

Nach MÜTING (217) hat sich der Alkoholkonsum in der Bundesrepublik Deutschland in den letzten 20 Jahren verdreifacht. Damals waren etwa 600 000 Personen (1 % der Bevölkerung) als schwere Alkoholiker bekannt. Laufenden Erfahrungen zufolge muß mit einer dauernden Zunahme dieser Zahlen und zur Zeit mit 3 % alkoholkranker Menschen gerechnet werden. Neben der Ausbreitung des Alkoholismus als Wohlstands- und Elendskrankheit wird auch eine Häufigkeitszunahme des Alkoholdelirs beobachtet.

ATHEN (9) geht davon aus, daß von den zahlreichen Vorstellungen zur Pathogenese des Alkoholdelirs den Hypothesen des Reboundeffekts als Gegenregulation auf eine chronische Alkoholintoxikation und der gesteigerten Erregbarkeit des zentralen Nervensystems die größte Bedeutung zukommt. Die Hypomagnesiämie scheint bei der Entwicklung des deliranten Syndroms keine Rolle zu spielen; ebenso ist die Hepatopathie nur als ein Zeichen eines langdauernden Alkoholismus anzusehen. Die Hypovitaminose drückt sich in einem Mangel an Vitamin B_1, B_6 und B_{12} aus.

MÜTING (216) dagegen bezeichnete das Delir als "Leberkoma en miniature", weil er bei diesem Syndrom eine Erhöhung toxischer Eiweißmetabolite wie Ammoniak, Phenole, Indole und Amine im Blut und im Liquor cerebrospinalis feststellte.

Zu den typischen Symptomen des Delirs (9) gehört die Bewußtseinsstörung. Die Orientierung zur Person bleibt meist erhalten. Bei den Halluzinationen handelt es sich um akustische und optische

Trugwahrnehmungen, die etwa gleich häufig vorkommen. Die Beziehungs- und Beeinträchtigungsideen während des Delirs können fließend in Wahn übergehen. Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen sind oft stark ausgeprägt. Im affektiven Bereich herrscht oft eine euphorische Stimmung vor, seltener sind Angst oder Depression vorhanden. Psychomotorisch fallen die massive Unruhe und die nestelnden Bewegungen auf. Von den körperlichen und vegetativen Symptomen sind zu nennen: Schwitzen, mimisches Beben, Körperzittern, Steigerung der Fremdreflexe, Tachykardien, Blutdruckschwankungen, Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen und Temperaturerhöhung.

Die Diagnose "Alkoholdelir" kann man nur stellen, wenn gleichzeitig neben einer Bewußtseinsstörung Halluzinationen, Desorientierung und Tremor vorhanden sind (254, 255). Außerdem müssen sichere Hinweise für einen chronischen Alkoholismus bestehen. Differentialdiagnostisch sind das Prädelir und delirante Syndrome anderer Genese gegenüber dem Alkoholdelir abzugrenzen.

Als Prädelir wird eine starke Entzugssymptomatik mit Schlafstörungen, Angstträumen, Schreckhaftigkeit, Zittern, erhöhter sympathischer Aktivität (206) und körperlicher Schwäche bezeichnet.

Bei der Alkoholhalluzinose stehen akustische Trugwahrnehmungen und der Wahn im Vordergrund. Die Orientierung bleibt dagegen erhalten. Das Delir dauert nur selten über 72 Stunden; es endet meist nach dem terminalen Schlaf. In manchen Fällen bleibt ein Korsakow-Syndrom zurück. Dies zeigt sich in einer Einbuße der Merkfähigkeit, in Orientierungsstörungen und in einer Neigung zu Konfabulationen.

An Komplikationen muß mit Kreislaufkollaps, Temperaturerhöhung, starken Tachykardien, Atem- und Herzstillstand gerechnet werden. Ein Alkoholdelir tritt bei etwa 15 % der Alkoholiker auf (69).

Das Abstinenzsyndrom ist lt. Definition der WHO eine Krankheitserscheinung, die nach Unterbrechung oder abrupter Verminderung der Alkoholzufuhr auftritt. Es wird als Vorstufe des Alkoholdelirs betrachtet und zeigt je nach fortgeschrittenem Stadium psychomotorische Unruhe (besonders Tremor), Halluzinationen und Bewußtseinstrübung (43). BISCHOF (30) spricht auch von einem "provozierten" Delir.

Die Behandlung des Alkoholdelirs unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der des Entzugssyndroms. Im Mittelpunkt der Therapie stehen die Reduktion der lebensbedrohlichen Gegenregulationserscheinungen durch Sedierung und eine medikamentöse Anhebung der Krampfschwelle (41, 72, 254, 255, 313). Wegen seiner ausgeprägten hypnotischen und zuverlässigen antikonvulsiven Wirkung gilt D. heute allgemein als Mittel der Wahl bei der Behandlung des Delirium tremens. Bereits 1958 wandte ROYER (249, 250) das Medikament bei diesem akuten psychiatrischen Zustandsbild an.

GIACOBINI und SALUM (98, 99) untersuchten an 434 deliranten Kranken über einen Zeitraum von 1956 - 1960 die Wirkungen einer Elektroschock-, Neuroleptika- und D.-Therapie. Sie verglichen die Resultate anhand der Parameter Mortalitätsrate, Delirium tremens - Dauer und Komplikationen, die während der Behandlung auftraten. Die Sterblichkeit war bei der D.-Gabe mit nahezu 0 % am geringsten. Vor der Einführung des Medikamentes mußte noch mit einer Letalität von 7 - 16 % gerechnet werden. Die Delirdauer betrug in der D.-Gruppe weniger als zwei Tage, während sie bei der Neuroleptikaapplikation bei drei Tagen lag. Von den Autoren wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen nach der D.-Anwendung gesehen; der Delirverlauf war weniger ernst und komplikationsloser.

Diese Ergebnisse konnten von einer Vielzahl von Autoren (16, 24,

32, 33, 44, 94, 133, 148, 150, 151, 174, 190, 225, 242, 259, 262, 268, 275, 278, 323) bestätigt werden. HEUBERG (132) fand neben einer Letalitätsabnahme von 6,5 % auf 3,4 % auch eine durch die D.-Therapie bedingte Verlagerung des Durchschnittsalters der Sterbefälle von 42 auf 58 Jahre.

BENUZZI und MULLER (22) hoben bei einem Vergleich zwischen D., Chlordiazepoxid und Zentrophenoxin die schnellere Erholung der Patienten nach der D.-Gabe hervor. Dagegen bevorzugte TEIJEIRO (294) in einem Doppelblindversuch Atrium 300 gegenüber dem D., da dieses Medikament die deliranten Symptome Angst, Reizbarkeit und Tremor besser beherrschte.

Für den Ausgang der Delirien ist neben den vorhandenen Komplikationen der Zeitpunkt des Therapiebeginns von entscheidender Bedeutung. Nach HUFFMANN und LEVEN (145) konnte durch eine frühe Behandlung der Ausbruch manches Syndroms verhindert oder die Dauer der dann noch eintretenden deliranten Psychosen verkürzt werden. Das typische Beispiel einer Alkoholdelirtherapie zeigt folgende Fallschilderung (145):
"H.B., männlich, 28 Jahre alt, seit einigen Jahren Bier- und Schnapstrinker, wurde nach der Einweisung plötzlich hochgradig motorisch unruhig, nestelte an der Bettdecke und zitterte am ganzen Körper. Er war desorientiert, schreckhaft und hatte optische und akustische Halluzinationen. Da die Diagnose gesichert erschien, bekam er sofort nach Beginn des Delirs 2 Tabletten D. (= 1 g D.), eine halbe Stunde später nochmals zwei und eine weitere Stunde darauf wieder zwei Tabletten (insgesamt 3 g D.). Zu dieser Zeit befand sich der Patient bereits in leichtem Schlaf, aus dem er zu jedem Augenblick erweckt werden konnte. Am Morgen des 4. Tages war das Alkoholdelir abgeklungen. Die prompte Beseitigung der Unruhe, das überraschend schnelle Verschwinden der psychopathologischen Auffälligkeiten und die Dämpfung

der vegetativen Funktionen ohne nenneswerte Kreislaufbelastung charakterisierten die Wirksamkeit von D.".

BÖCKER (32) und BAER (11) hielten bei schweren und lebensbedrohlichen Verlaufsformen des Delirium tremens eine D.-Infusion für indiziert. In der Regel lag der Verbrauch des Medikamentes während der ersten 24 Stunden bei 1500 - 2500 ml (= 12-20 g D.), am zweiten Tag bei 1000 ml (= 8 g D.) und am dritten Tag konnten bereits wieder Tabletten verabreicht werden. Nach einer weiteren Behandlungswoche setzte man D. ab.

ATHEN (8,9) betonte, daß während der Infusionszeit ständig Blutdruck, Atmung und Schlaftiefe kontrolliert werden müßten, um möglichen Zwischenfällen wie Herzstillstand und Atemdepression vorzubeugen. Bei leichten deliranten Symptomen genügte allein die orale D.-Gabe, wobei die maximale Gesamtdosis von 16 Kapseln bzw. Tabletten (= 8 g D.) innerhalb 24 Stunden nicht überschritten werden sollte (196, 228, 289). Das Medikament wurde generell schnell absorbiert, zeigte eine schnelle Verteilungsphase und hatte bei Personen mit milden Alkoholentzugssymptomen eine Eliminationshalbwertszeit von 2 - 4 1/2 Stunden (158). SATTES (265, 266) setzte sich für eine individuelle Behandlungseinteilung des D. ein. Das Medikament hat bewirkt, daß Patienten mit Entzugsdelir nicht wie früher ausnahmslos auf Wachstationen psychiatrischer Kliniken verlegt werden müssen, sondern daß sie auch in internistischen und chirurgischen Krankenhäusern rasch und verläßlich sediert werden können. Wenn die erwünschte Wirkung nicht eintrat, lag fast immer eine Unterdosierung des Medikamentes vor. Anstatt die Menge des Arzneimittels zu erhöhen, wurde oft versucht, den gewünschten Effekt durch zusätzliche sedierende Präparate zu erreichen. Das war gefährlich, weil man mit einem verstärkten Einfluß auf das Atemzentrum rechnen mußte (7).

EEG-Aufzeichnungen zeigten während der Entwicklung des Delirs eine starke Verminderung der Delta-Schlafphasen und eine Zunahme der REM-Phasen (9). Die D.-Gabe führte zu einer schnellen Vermehrung der ß-Wellen besonders über den vorderen Hirnabschnitten mit erheblicher Amplitudenerhöhung und zu dem Auftreten von "spindle bursts". Der ∝-Rhythmus trat fast vollständig zurück und war nur noch parieto-occipital zu beobachten. D. verkürzte die Wach- und Einschlafzeiten, entzog also REM-Phasen und verlängerte den orthodoxen Schlaf. Die EEG-Veränderung durch dieses Medikament wurde als Ausdruck einer subcorticalen Reizung gedeutet (23, 142, 143, 144).

SCHÄPPERLE (267) und SATTES (259) setzten D.-Tabletten bereits zur Bekämpfung der prädeliranten Symptomatik ein. Es handelte sich dabei um Patienten mit erheblichen vegetativen Erscheinungen, psychomotorischer Agitation und Angst, die über Zeit, Raum und Personen noch orientiert waren. Das Medikament führte zu einer schnell induzierten Sedation und einem leicht reversiblen Schlaf (198). An 14 prädeliranten Alkoholikern verglich TRESS (300) in einer gekreuzten kontrollierten Studie über acht Tage die Effektivität von Natriumvalproinat (Ergenyl) mit der von D. Als Kriterien dienten klinische, subjektive, leistungspsychologische und blutchemische Daten. Die Prüfung der Reaktionssicherheit und des abklingenden Tremors sowie die klinische Untersuchung zeigten für beide Substanzen gleiche Ergebnisse. Das subjektive Befinden der mit D. behandelten Gruppe verbesserte sich schneller, was auf die sedierende Eigenschaft des Hypnotikums zurückgeführt wurde. Zur Kupierung der Erregung der mit Ergenyl therapierten Patienten schien eine parallele neuroleptische Einstellung notwendig zu sein. Als Nebenwirkungen dieses Medikamentes können Magenunverträglichkeiten und eine initiale Verringerung der Thrombozytenzahl auftreten. Der Autor schloß in

der Gegenüberstellung beider Substanzen die Therapie des akuten Delirium tremens aus.

GASTAGER (92) hatte gute Erfolge bei der Anwendung des D. in sechs Fällen einer Alkoholhalluzinose. ROYER (250, 251) injizierte D. (100 ml intravenös) Personen mit einer Alkoholepilepsie. Diese machte sich in Form von Grand- mal-Anfällen bemerkbar, die einmal oder mit einigen Stunden Intervall auftraten.

Einen Vergleich zwischen D. und einem Placebo unternahm GLATT (102, 103) an 97 Patienten mit alkoholischen Entzugssymptomen. Halluzinationen, Desorientierung, Tremor und Schweißausbrüche verschwanden schneller bei den Probanden der D. -Gruppe. Sowohl Ärzte als auch Patienten schätzten unabhängig voneinander die Wirkung des D. während der Entgiftungsphase höher ein (96, 107, 115, 273).

HARFST (125) gab deliranten Patienten entweder Amobarbital, D. oder ein Placebo. D. und das Barbiturat zeigten im Gegensatz zu dem Scheinpräparat eine ausgeprägte Sedation und eine leichte Blutdrucksenkung. Ein Einfluß der Medikamente auf den Tremor und das palmare Schwitzen war nicht demonstrierbar. MADDEN (202) hielt für die ambulante Behandlung des Alkoholentzuges Trifluoperazin und D. bei stationären Alkoholikern als die geeigneten Mittel. DENCKER (62) hob die bessere sedierende Eigenschaft des D. gegenüber dem Piracetam hervor.

HOLLISTER (135) sah einen Nachteil des D. in der ziemlich geringen Wirkungsspannweite, so daß zur Symptomverbesserung des Patienten häufige Dosen gebraucht wurden. GRATH (114) verglich in einem Doppelblindversuch D. und Chlordiazepoxin

beim akuten Alkoholentzugssyndrom. Dabei entwickelten 7 % der Probanden der Benzodiazepingruppe ein Delir, während dies bei keinem D. -Patienten der Fall war (167, 199, 218, 243, 280).

Nach der Meinung von BERGENER (24), SCHEID und HUHN (268) und WINTER (316) sind zusätzliche ruhigstellende Präparate wie Paraldehyd, Psychopharmaka und andere Mittel nicht notwendig. Besonders nach Einsatz hochpotenter Neuroleptika wurde von FISCHER (72) ein Anstieg der Delirtodesfälle gesehen. LEITHÄUSER (189) sah in der Kombination von D. und anderer Hyponotika einen verstärkten negativen Einfluß auf das Atemzentrum deliranter Patienten. Die meisten Autoren hielten neben der D. -Applikation die Optimierung der Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz und der Herz- und Kreislauffunktion sowie eine Infektionsprophylaxe für ausreichend.

In den USA, wo D. nicht im Handel ist, werden das Entzugssyndrom und das Delir mit Paraldehyd, Chlordiazepoxid und Haloperidol behandelt (66, 159), KISSIN (166) hat den Eindruck, daß D. in bezug auf Interaktion mit Äthanol ähnlich den Barbituraten wirkt. Diazepam bezeichnete man daher als das sicherste Medikament zur Reduzierung der Agitation bei akuter alkoholischer Intoxikation.

Ein weiteres Indikationsfeld für D. stellt die Sedierung von toxisch erregten L e b e r k r a n k e n dar. KNAUFF (168) ging davon aus, daß auch ein beginnendes exogenes und endogenes Leberkoma, das mit Erregungszuständen und starker motorischer Unruhe einherging, eine Beruhigung notwendig machte und er bevorzugte daher das Medikament wegen seiner guten Leberverträglichkeit.

2) BEHANDLUNG DER ENTZUGSDELIRIEN NACH MEDIKAMENTENSUCHT MIT DISTRANEURIN

Mit D. können auch Entzugserscheinungen nach Medikamentenabusus behandelt werden (6, 106, 125, 242). Die Patienten mit deliranter Symptomatik zeigten meist Tremor, Unruhezustände, Schlaf- und vegetative Regulationsstörungen. Reine Medikamentendelirien erfordern im Gegensatz zu Alkoholentzugssyndromen eine länger dauernde D.-Therapie (145).

GASTAGER (92) behandelte die Entzugserscheinungen von 13 schlafmittelabhängigen Personen mit D. In allen Fällen wurden zunächst hohe Dosen (bis zu 8 g täglich) des Medikamentes verabreicht, die man jedoch sobald als möglich reduzierte. GABELIC (86) und LANG (176) gaben ihren Patienten, die Abstinenzsymptome aufgrund fortgeschrittener Codein-, Barbiturat- und Analgetikasucht aufwiesen, D. in einer über sechs Tage festgelegten oralen Therapie. Entzugskrämpfe und Ängstlichkeit konnten gut beeinflußt werden.

Eine ausführliche Fünfjahresstudie über die Behandlung 88 ehemaliger rauschgiftsüchtiger Personen mit Diphenoxylat und D. wurde von GLATT und WILSON (106) veröffentlicht. Das Sedativum hatte die Aufgabe, dem Patienten die Angst und Verwirrtheit zu nehmen und das pethidinverwandte Medikament sollte die autonomen und physiologischen Symptome des Heroinentzugs beeinflussen. Bei schweren Erregungszuständen und Psychosen, die nach Cannabis-, LSD-, Meskalin- und Kokainmißbrauch jugendlicher Drogenabhängiger auftraten, empfahl sich eine Dämpfung mit D. (bis zu 6 g D. innerhalb 24 Stunden bzw. Infusionsbehandlung) und Neuroplegika (77).

HUFFMANN und LEVEN (145) betonten, daß sich D. bei schweren deliranten Abstinenzerscheinungen bewährt hat. Es sollte aber zur Verhinderung einer Abhängigkeit nach ein bis zwei Wochen auf herkömmliche Medikamente, insbesondere auf Phenothiazine übergegangen werden.

3) BEHANDLUNG VON PRÄ- UND EKLAMPTISCHEN KRAMPFZUSTÄNDEN IN DER GYNÄKOLOGIE

Die Eklampsie und ihr Vorstadium, die Präeklampsie, sind als schwerste Form einer Gestose aufzufassen, die im letzten Drittel der Schwangerschaft, besonders aber unter der Geburt auftreten und deshalb auch als Spät- oder EPH-Gestose bezeichnet werden. Bei der Präeklampsie stehen im wesentlichen die drei Symptome Hypertonie, Proteinurie und Oedeme im Vordergrund, die gemeinsam oder auch getrennt voneinander das Krankheitsbild beherrschen . Blutdruckwerte über 135/85 mm Hg sind als pathologisch anzusehen. Ebenso bedeutet eine Vermehrung der Eiweißausscheidung im 24-Std.-Harn über 0,5 g eine gesteigerte Kapillarpermeabilität. Oedeme können generalisiert auftreten oder sich durch eine übermäßige Gewichtszunahme (mehr als 500 g pro Woche) in den letzten drei Schwangerschaftsmonaten bemerkbar machen .

Alarmierende Zeichen vor Auftreten der Eklampsie sind starke Kopfschmerzen, Augen- und Magensymptome. Beim eklamptischen Anfall, der durch Spasmen der Hirngefäße ausgelöst wird, findet man meist tonisch-klonische Krämpfe bei tiefer Bewußtlosigkeit der Patientin.

Die Ursache der Prä- und Eklampsie ist trotz intensiver Forschung noch ungeklärt. Im Mittelpunkt der Diskussion steht eine Minder- oder Mangeldurchblutung des Uterus und der Plazenta, die besonders bei jungen Erstgebärenden, sowie bei Frauen mit chronischen Gefäß- und Nierenerkrankungen und mit Diabetes mellitus vorkommt. Die Müttersterblichkeit beträgt bei der Präeklampsie 0,5 %, bei der Eklampsie 5 % und die perinatale Mortalität wird mit 20 % angegeben. Etwa 0,7 % aller Geburten zeigen eine Eklampsie.

Die Behandlung der schweren EPH-Gestose besteht in einer Behinderung des eklamptischen Anfalls durch zentrale Dämpfung, in einer Blutdrucksenkung und im Ausschwemmen der Oedeme. [1]

TORGARD und Mitarbeiter (271) prüften 1965 zum ersten Mal D. bei der Eklampsie und fanden eine deutliche Abnahme der EEG-Krampfaktivität. Ausführliche Untersuchungen stammten von DUFFUS (64). Er behandelte 50 Erstgebärende mit einer kontinuierlichen D.-Infusion während der Geburt. 34 Patientinnen hatten eine mäßige und 16 eine ernste Präeklampsie. Das Medikament zeichnete sich durch seine guten sedativen und antikonvulsiven Eigenschaften aus. Es war leicht zu geben und die Mütter blieben trotz Dämpfung kooperativ, was auch CONDIE und TUNDSTALL (54) sowie BERGER (29) hervorhoben. In allen Fällen konnte die Entwicklung einer manifesten Eklampsie verhindert werden. Die perinatale Mortalitätsrate wurde bei D.-Applikation gegenüber den Behandlungsarten Pethidin/Chlorpromazin und Pethilorfan/Promazin entscheidend gesenkt. Sie betrug 12,5 % im Vergleich zu 30 % und 22,2 % bei den beiden anderen Gruppen. Der Autor stellte außerdem

---

1 Pschyrembel, Bretscher, Hofmann: Praktische Geburtshilfe und geburtshilfliche Operationen, Walter De Gruyter-Verlag Berlin, S. 623 - 635, 1973

fest, daß D. die Plazentaschranke überwinden konnte. Er ließ Nabelvenenblut und mütterliches Blut sammeln und verglich mittels chromatographischer Methode deren Plasmawerte. Eine Einwirkung auf die Atmung des Feten durch D. wurde jedoch nicht festgestellt.

HAMANN und EBBESEN (122) untersuchten Serumbilirubinkonzentrationen bei Neugeborenen von Müttern, die mit D. behandelt wurden. Sie fanden keine signifikante Differenz gegenüber Säuglingen unbehandelter Frauen.

SCHOLZ (271) und BOLTE (36) berichteten in kasuistischen Beiträgen über den Einsatz von D. bei therapieresistenten eklamptischen Anfällen. SCHOLZ (271) behandelte eine 18jährige Primapara mit starken Kopfschmerzen und Krämpfen in der 36. Schwangerschaftswoche anfänglich neben den üblichen Maßnahmen mit einer Promethazin-Sorbit-Infusion. Da nur eine geringe Besserung des Unruhezustandes eintrat, verabfolgte man auf Anraten des Neurologen eine D.-Infusion. Nachdem die ersten 100 ml im Strahl eingelaufen waren, fiel die Patientin in einen ruhigen Schlaf. Die Tropfenfolge betrug in der ersten halben Stunde 60, in der folgenden dreiviertel Stunde etwa 40 und schließlich 15 - 20 Tropfen pro Minute. Während dieser Behandlungsphase war der Kreislauf stabil, die Patientin sehr ruhig und jederzeit durch Anruf weckbar.

BOLTE (36) berichtete von einer 22jährigen Erstgebärenden, die mit dem Zeichen einer schweren Gestose bei Gravidität mens VII klinisch aufgenommen wurde. Drei Stunden vor der Einweisung trat der erste eklamptische Anfall mit vorübergehender Bewußtseinstrübung auf. Da sich der Allgemeinzustand der Patientin verschlechterte und die antikonvulsive Behandlung mit einem lytischen Cocktail nicht den gewünschten Erfolg hatte, wurde die Schwangerschaft mit Kaiserschnitt beendet. Die weiterhin auftretenden Krämpfe

post partum beseitigte man darauf mit einer über 40 Stunden dauernden D.-Infusion.

Auch WOLKE (317) wandte in drei Fällen von Eklampsie D. erfolgreich an. Nach seiner Meinung sollte man unbedingt die atemdepressorische Komponente des Medikamentes beachten und es nicht gleichzeitig mit Barbituraten und Phenothiazinen verabreichen.

VILLINGER (306) testete D. an neun eklamptischen Patientinnen. Alle mit einer D.-Infusion behandelten Frauen fielen innerhalb von 2 - 4 Minuten in tiefen Schlaf mit Muskelerschlaffung und deutlich abgeschwächten Reflexen. Zur Prophylaxe weiterer Krampfanfälle wurden stets 100 - 200 ml D. im Strahl infundiert. Trotz Tagesdosen von 12 - 16 g und einer Therapiedauer bis zu vier Tagen konnten keine pathologisch veränderten Leberwerte festgestellt werden. Aufgrund der begrenzten Indikationsstellung, der intravenösen Applikationsform und der nur kurzzeitigen Medikamentation war eine Suchtgefahr unwahrscheinlich.

NEUBÜSER und HECKEROTH (223) führten 1969 D. in ihren Therapieplan ein und behandelten 12 Frauen mit Prä- bzw. Eklampsie. Das Krampfgeschehen konnte man mit dem für Mutter und Kind unschädlichen Medikament blockieren; die Gefahr einer Hirnblutung wurde geringer. Die Autoren gewannen dadurch Zeit, die vor der Entbindung dringend notwendige völlige Stabilisierung des Kreislaufes und der Nierenfunktion anzustreben. Bei Oligurie oder Anurie sollte man mit D. vorsichtig sein, da die Ausscheidung zu 96 % über die Nieren erfolgt.

VARMA (304) gab jeweils 70 Patientinnen mit einer Präeklampsie D. und Barbiturate und verglich die Behandlungsergebnisse über einen

Zeitraum von zwei Jahren . Er fand, daß die perinatale Mortalität der D. -Gruppe geringer war. Die Mehrzahl der Säuglinge von Müttern dieser Untergruppe zeigte unmittelbar nach der Geburt einen besseren Gesundheitszustand (Apgar-Score) und die Anzahl der Frühgeburten sank ebenfalls im Vergleich zum Barbituratkollektiv.

In einer weiteren Untersuchung, an der nur Frauen mit normalem Geburtsverlauf teilnehmen durften, stellte ZADOR (319) die sedativ-hypnotische Wirkung des D. der eines Placebos gegenüber. Die Medikamente wurden im Hinblick auf eine Zunahme der Wachsamkeit und der Relaxation der Patientin zwischen den Uteruskontraktionen beurteilt. Man berücksichtigte auch die Veränderung der psychischen Verfassung der Gebärenden. D. war statistisch zweifellos dem Placebo überlegen.

TISCHLER (296) behandelte 25 präeklamptische Frauen mit einer Kombination von D., Hydralazin und epiduraler Analgesie in den letzten acht Schwangerschaftswochen. Er betonte dabei die Vorteile gegenüber dem lytischen Cocktail.

JOHNSON (157) dagegen stellte bei 14 Neugeborenen, deren toxämische Mütter man eine Kombination D. /Diazoxid verabreichte, ernste Atemdepressionen fest. Es wurde eine intermittierende Maskenbeatmung angewandt, um ein respiratorisches Erschöpfungssyndrom zu verhindern.

GESSLER (97) setzte D. zur Behandlung gehäufter eklamptischer Anfälle überwässerter Patienten ein, die an einer chronischen Niereninsuffizienz litten. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch D. war nicht erkennbar. Wegen der erforderlichen großen Flüssigkeitszufuhr mußte gleichzeitig mit der Hämodialyse Wasser entzogen werden. Unter der D. -Gabe fiel der Blutdruck in der Regel ab, so daß sich die sonst angewandte Reserpininjektion erübrigte.

4) ANWENDUNG VON DISTRANEURIN IN DER ANÄSTHESIE

LABORIT (175) untersuchte im Jahr 1957 erstmals das damals als SCTZ bezeichnete D. hinsichtlich der anästhesiologischen Verwendbarkeit. Man injizierte 34 von 80 Patienten je 1,2 g (= 60 ml) D. und erreichte einen hypnotischen Zustand. Der Autor kam zu dem Ergebnis, daß D. allein nicht für eine generelle Anästhesie ausreichend war. Er verabreichte D. in Verbindung mit Allgemeinnarkotika. Postoperativ wurde das Medikament zur Verhinderung agitierter Stadien eingesetzt. SCHWEITZER (276) bezeichnete D. als ein hervorragendes Ergänzungssedativum während der Epiduralanästhesie.

DUNDEE (65) und WILSON (315) fanden einen Einfluß des D. auf Respiration und Zirkulation im Sinne einer Zunahme der Atem- und Pulsfrequenz. Das Wiederaufwachen des Patienten aus der Narkose war oft mit Unruhe und Nausea verbunden.

CASTRO und MUNDELEER (47) benutzten D. bei 517 Patienten als Adjuvans zur Prämedikation, Induktion und Aufrechterhaltung eines Anästhesiestadiums und zur nachoperativen Behandlung. Die Vorteile des Hypnotikums lagen in der geringen Toxizität und der schnellen und flüchtigen Wirkung.

D. und Diazepam verglich GALIZIA (90) in bezug auf ihre sedativen Eigenschaften bei faserendoskopischen Untersuchungen des Gastrointestinaltraktes von 75 Personen. D. war ungefährlich und förderte die Speichelbildung nicht. Nach Meinung der Autoren könnte das Medikament für hypotensive und solche Patienten verwendet werden, die einer Not-Endoskopie bedürfen. Diazepam zeigte sich verläßlicher und leichter zu verabreichen.

Als ein weiteres Indikationsfeld für D. sah PHELINE (237) die Neurochirurgie. Er kombinierte das ZNS-wirksame Arzneimittel

mit anderen Anästhetika und Analgetika bei besonderen operativen Eingriffen wie einer Kordotomie oder Stereotaxie.

GABRIELSON (88) setzte D. in Verbindung mit N_2O zur Allgemeinnarkose in der Orthopädie ein. Die Mehrzahl der 80 Patienten im fortgeschrittenen Alter hatte Oberschenkelfrakturen. Das intravenös verabreichte Medikament konnte die N_2O - nicht aber die Barbituratwirkung potenzieren. In der präoperativen Phase trat ein Blutdruckanstieg von 20 mm Hg auf; während des Eingriffs war der Wert vergleichsweise stabil. Man fand keine Tachykardie oder direkte Korrelation zwischen Atmungs- und Kreislaufveränderungen. Die Anästhesietiefe war leicht durch D. zu beeinflussen.

AUBERGER (10) trat für eine D.-Xylocain-Narkose ein. Diese zeichnete sich gegenüber anderen Anästhesieverfahren durch den verminderten Opiatbedarf und die postoperative Stabilität der Vitalfunktionen aus. Als negativ bewertete der Autor den nach der Narkose auftretenden verlängerten Nachschlaf.

Auch JÖRGENSEN (156) gab D. allein oder in Kombination mit Pethidin und Lachgas geriatrischen Patienten. Zehn Minuten nach Infusionsbeginn befand sich der Proband bereits in einem oberflächlichen Schlafzustand. Der Rachenraum war fast reflexlos und daher leicht für eine Intubation zugänglich. Die Narkosedauer betrug durchschnittlich drei Stunden. Da die Einwirkzeit des D. recht kurz war, mußte es mehrmals verabreicht werden.

Vom Standpunkt der Anästhesie stellen Patienten mit geschädigter Leberfunktion immer Risikofälle dar. BENKE und UNGER (17) gebrauchten D. als Basisnarkotikum beim Ikterus. Sie kombinierten es mit Lachgas-Sauerstoff im Verhältnis 50:50 und mit Alloferin als Muskelrelaxans. SGOT-, alkalische Phosphatase- und Serum-

bilirubinwerte nahmen während des D.-Einsatzes signifikant ab. Übelkeit und Erbrechen waren nicht vorhanden. Die vitalen Funktionen (Atmung und Kreislauf) wurden nicht beeinträchtigt. Auch war der postoperative Analgetikaverbrauch geringer als üblich.

Bereits im Jahre 1958 führte PESTRE (233) D. in Verbindung mit Barbituraten in der ophthalmologischen Anästhesie ein. COUADAU (55) wandte es an 100 geriatrischen Patienten in der Augenchirurgie an. Durch den Einsatz von D. konnten die residuellen Somnolenzen, die in der Regel bei Barbituraten auftraten, verhindert werden.

UNGER (302) untersuchte die narkotische Wirksamkeit des D. bei Katarakt- und Glaukomoperationen. Die Anästhesieeinleitung erfolgte ohne Exzitation; meist bewirkte eine Menge von 150 ml D. (= 1,2 g D) die erforderliche Bewußtseinsausschaltung, Ruhigstellung und Analgesie. Im Durchschnitt lag der Gesamtverbrauch während der 30minütigen Behandlungsdauer zwischen 400 und 500 ml D. (= 4 g D.). Das Medikament führte bei dem chirurgischen Eingriff auch zu einer signifikanten Erniedrigung des intraokularen Druckes.

5) BEHANDLUNG DES STATUS EPILEPTICUS UND EXTRAPYRAMIDALER BEWEGUNGSSTÖRUNGEN MIT DISTRANEURIN

CHARONNAT, LECHAT und CHARETON (49, 50, 51, 52, 53) hatten nicht nur chemische Untersuchungen, sondern auch grundlegende pharmakologische Studien mit D. durchgeführt. Schon sehr frühzeitig fanden sie, daß der Thiazolteil des Thiamin eine antikonvulsive Wirkung bei Krämpfen besaß, die mit Pentazol oder Elektroschock hervorgerufen wurden. Der _Chlorester (CTZ) und dessen Salz (das SCTZ), das dem heutigen D. entspricht, erwies sich in dieser Hinsicht als 20 - 50mal wirksamer. Auch CHARETON (48) und SVEDIN (291) zeigten an Tierexperimenten, daß die Substanz mittels 2-Aminopyridin und reinem Sauerstoff induzierte Krämpfe zu inhibieren vermochte.

LABORIT und COIRAULT (175) führten das Medikament im Jahre 1957 in die Psychiatrie zur Behandlung des Status epilepticus ein. Es handelt sich dabei um einen Grand mal-Status, bei dem die Anfälle so dicht aufeinanderfolgen, daß der Patient dazwischen nicht mehr das Bewußtsein erlangt. Er tritt bei 3 - 8 % aller Epileptiker auf und gilt als lebensbedrohlich. Die Mortalitätsrate liegt zwischen 3 und 21 %.[1] Die konventionelle Therapie besteht in der Anwendung von Barbituraten, Phenytoin und Diazepam. Sprechen jedoch Krampfanfälle nicht auf diese Medikamente an, so wird von mehreren Autoren (21, 129, 170, 178, 240, 241) zur Status epilepticus-Behandlung eine D.-Infusion empfohlen. Man beobachtete bei einer Tropfrate von 0,5 - 0,7 g/h ein Abklingen der Anfälle, ohne daß ernste Bewußtseinstrübungen oder eine Atemdepression

---

1 Poeck K., Neurologie, Status epilepticus, S. 208-209, Springer Verlag 1977

auftraten (126, 141) MANSHIRE und ESPIRE (207) konnten einen Status epilepticus nur mit einer Infusionsrate von 1,5 g D. pro Stunde unter Kontrolle bringen, was zu einem Koma führte.

GIACOBINI (98) und OSTERMANN (229) hoben die hervorragenden therapeutischen Eigenschaften des D. gegenüber paroxysmalen Anfällen hervor. Schon 1958 setzten sich ROYER und POIRE (251) mit den EEG-Aspekten bei der Behandlung von akuten epileptischen Störungen mit D. auseinander. Sie berichteten von einem 39jährigen Mann, der seit 9 Jahren an Anfällen litt. Man beobachtete eine Epilepsie und zahlreiche Absencen vom Petit mal-Typ. Innerhalb von 9 Stunden entwickelten sich 30 epileptische Krisen, die von unvollkommenen Erholungen unterbrochen wurden. Man entschloß sich, eine dreimalige Injektion von je 100 ml D. (1,5 g) unter EEG-, EKG, und EDG-Kontrolle durchzuführen. 25 Sekunden nach Gabe von 10 ml D. kam es zum Abflachen der Muskelkontraktionen. Die paroxysmalen Elemente, wie rapid wechselnde Spikes und Wellenkomplexe, wurden seltener und kürzer. Bereits eine Minute nach Injektionsbeginn fand man klinisch einen somnolenten Zustand; es existierten keine Krampfanfälle mehr. Jetzt waren reichlich langsame Rhythmen vorhanden und es bestanden nur noch einige Komplexe sporadischer Wellen. Bei Gabe von 80 ml D. (0,4 g) trat Schlaf ein. Die 100 ml Injektion des D. war nach sechs Minuten beendet. Der Patient kam bereits 12 Minuten später wieder zu Bewußtsein, öffnete die Augen auf Befehl und zeigte eine ausgeprägte Erwachensreaktion.

POIRE (240) behandelte bis 1973 innerhalb von fünf Jahren 100 epileptische Patienten oral oder mit langsamen D.-Injektionen. Das Medikament wirkte sowohl beim Grand mal, Petit mal und spastischen Zuständen, als auch bei partiellen Anfällen. EEG-Studien zeigten ein fast unmittelbares Verschwinden der klonischen

und tonischen Stadien. Parallel dazu wurden Herzrhythmus und Atemfrequenz regelmäßig und die neurovegetativen Störungen hoben sich auf. Die allgemeinen elektrischen paroxysmalen Aktivitäten verschwanden sehr schnell. Im Gegensatz dazu erforderten nach FRISCH (79, 80) irritative fokale Herde eine Verlängerung der Behandlung mit verringerter Dosis.

Weiterhin betonten POIRE und ROMBACH (241) bei experimentellen und elektrographischen Untersuchungen epileptischer Anfälle die Notwendigkeit einer langsamen D.-Infusion, die ausreichend adaptiert sein müßte. Man sollte außerdem D. unter EEG-Kontrolle spritzen und beim Auftreten erneuter Krampfanfälle eine zu früh unterbrochene Kur wieder aufnehmen.

HOUDART und LABORIT (141) gaben 23 Kranken D. Es handelte sich dabei um essentielle Epileptiker, sowie um Patienten mit Angiomen, Tumormetastasen, intrazerebralen Hämatomen und Schädeltraumen, bei denen auch Krampfanfälle vorhanden waren. Die Autoren beschlossen wegen der hervorragenden Resultate und der geringen Toxizität des D., die Indikation zu erweitern und es kurativ und prophylaktisch bei der epileptischen Krise nach neurochirurgischen Operationen anzuwenden.

Über einen Zeitraum von sieben Jahren wurden von LAXENAIRE, TRIDON und POIRE (178) 120 Epileptiker mit D. behandelt. Viele von ihnen waren geistig retardierte Kinder mit zerebraler Lähmung und mit einer langen Vorgeschichte von Krampfanfällen, Bei kindlicher Epilepsie gab man ebenfalls eine 0,8%ige Lösung dieses Medikamentes mit derselben Tropfrate wie bei Erwachsenen, jedoch überstieg das Gesamtvolumen selten 250 ml D. (= 2 g D.).

KRAUSE (170) sowie GASTAGER, HAAS und WEINKAMER (92) betonten die gute Beeinflussung der epileptischen Wesensveränderung durch D. Es handelte sich dabei um eine gereizte, mürrische und zum Teil aggressive Stimmungsalteration, die vor und nach dem Grand mal-Anfall auftrat und peroral mit einer kurzfristigen D.-Dosierung von 3 x 3 Tabletten (= 4,5 g D.) behandelt werden konnte.

HAMBERT und PETERSEN (123, 234) beschäftigten sich in zwei klinischen, EEG- und neuropharmakologischen Studien mit dem Syndrom der progressiven myoklonischen Epilepsie und dessen Behandlung. Dieses Krankheitsbild ist durch die Kardinalsymptome Epilepsie, Myoklonie und Demenz charakterisiert. Als Ursache werden Veränderungen des Nukleus dentatus, der Olivenkörper, der Substantia nigra, des Thalamus und des Cortex angenommen. Man findet bei EEG-Aufzeichnungen eine Reduktion der λ-Aktivität sowie ein Verschwinden von Wellenkomplexen. Es besteht dabei keine konstante zeitliche Beziehung zwischen den paroxysmalen EEG-Abnormalitäten und dem myoklonischen Phänomen, das von langsamen Muskelkontraktionen ohne Bewegungseffekt bis zu zuckenden und schmerzhaften Spasmen reicht. Die Autoren gaben jedem der Patienten eine 0,8%ige D.-Injektion in Dosen, die individuell zwischen 20 und 60 ml (= 0,3 g D.) variierten, sowie 12,5 bis 20 ml einer 1%igen Lidocainlösung. Sie prüften die EEG-Antworten, notierten die Größe der myoklonischen Wirksamkeit und schätzten die Tendenz für einen spontanen Spasmus ab. Man fand eine zuverlässig antikonvulsive Eigenschaft des D. Schon vor Sistieren der Krämpfe verschwand die paroxysmale EEG-Aktivität; an deren Stelle trat ein normaler λ-Rhythmus. Eine orale Gabe von D. und Nitrazepam bei dieser Epilepsieform zeigte außerordentlich wertvolle antimyoklonische Eigenschaften und eine langsame Applikation.

Viele Autoren hielten in einer Diskussion im Jahr 1965 auf einem D. -Symposium in Hanko (235) die alleinige Gabe dieses Medikamentes bei den verschiedenen Epilepsiearten für ausreichend. Im Gegensatz dazu standen die schwedischen Kliniken, die D. in Kombination mit anderen Antiepileptika applizierten.

Ein weiteres Indikationsfeld für D. stellen die extrapyramidalen Bewegungsstörungen dar. Das Parkinson-Syndrom wird im allgemeinen von den drei Kardinalsymptomen Akinese, Rigor und Tremor bestimmt. LEISSNER und PETERSEN (187) verabreichten eine 0,8%ige intravenöse D. -Lösung 18 Patienten mit Spastizität und Rigidität. 11 dieser Personen zeigten zusätzlich einen Tremor und der Rest der Probanden hatte aufgrund eines zervikalen Wirbelsäulenschadens eine Para- oder Tetraplegie. Der Grad der Rigidität und Spastizität wurde subjektiv durch Beobachtung der Muskelantwort abgeschätzt und mit EMG-Aufzeichnungen verglichen. Eine D. -Gabe führte nach 30 Minuten zu einer Reduktion dieser Symptome und zu einer Verbesserung des Spontanbewegungsvermögens, während kein wesentlicher Einfluß auf den Tremor festzustellen war. In einer weiteren Studie von LEISSNER, PETERSEN und SÖRBYE (188) konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Sie verglichen die klinischen und EMG-registrierbaren Eigenschaften von D., Amobarbital, Lidocain und PLT 101 bei der intravenösen Injektion und fanden beim D. im Gegensatz zum Lidocain eine signifikant besser reduzierende Wirkung auf die Rigidität. Bei der Beurteilung der Spastizität gab es keine Differenz unter den Medikamenten.

SKÖLDENBERG (283) behandelte einen geburtsgeschädigten Jungen, der akute tonisch-klonische Krämpfe, Spastizität und mehrere Schockzustände, sowie das Bild einer Masernenzephalitis zeigte, mit D. . Er berichtete von einer ausgezeichneten sofortigen Wirkung mit Abnahme der Krämpfe und einer Normalisierung der Temperatur.

Die Erfolge des D. beim Status epilepticus ermunterten MESTITZ (211), das Medikament zur Beseitigung des Hemiballismus einzusetzen. Es handelt sich dabei um eine herdförmige Erkrankung des kontralateralen Nukleus hypothalamicus und manifestiert sich klinisch in dauernd oder anfallsartig auftretenden Schleuderbewegungen einer Körperhälfte. Der Autor gab einer 80jährigen Patientin mit diesem Syndrom 800 ml D. (= 4 g D.) in einer kontinuierlichen Infusion über 14 Stunden. Nachdem das Mittel abgesetzt wurde, war kein Wiederauftreten von unfreiwilligen Bewegungen festzustellen.

6) BEHANDLUNG VON SCHLAFSTÖRUNGEN UND UNRUHEZUSTÄNDEN IN DER GERIATRIE

Nach einer Mitteilung des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden betrug die Zahl der über 65jährigen Einwohner im Bundesgebiet im Jahre 1950 9,2 % der Gesamtbevölkerung. Diese Zahl erhöhte sich 1963 auf 11,3 %. Vorausschätzungen deuten an, daß der Prozentsatz bis zum Jahre 1980 auf 14,4 % ansteigen soll, um dann allmählich auf 12,6 % abzufallen. Die durchschnittliche Lebenserwartung hat sich in den letzten Jahrzehnten nahezu verdoppelt.[1]

Entsprechend dieser besonders in den zivilisierten Ländern zu beobachtenden Entwicklung nehmen die Geriatrieprobleme in der Medizin einen immer größeren Raum ein. Die Zahl der psychisch gestörten, verwirrten oder dementen Alterskranken ist in der vergangenen Zeit größer geworden.

---

1 Wirtschaft und Statistik, S. 729, Wiesbaden 1963

Ungefähr 15 % der über 65jährigen Menschen leiden an einer Hirnarteriosklerose oder einer anderen psychiatrischen Alterskrankheit (senile Demenz, Morbus Alzheimer, Systematrophien). Im Anfangsstadium einer Hirngefäßverkalkung treten vor allem subjektive Beschwerden auf. Charakteristisch ist die Trias: quälende Müdigkeit mit Schlafumkehr, dumpfe oder spannende Kopfschmerzen und unsystematischer Schwindel. Diese Beschwerden sind mit Gedächtnisstörungen, Gespanntheit, Gereiztheit und Verstimmtheit verbunden und verstärken sich, wenn der Patient Ansprüchen und Gemütsbelastungen ausgesetzt ist, die er nicht mehr bewältigen kann. Es resultiert das Bild einer reizbaren Schwäche, das Kennzeichen eines pseudoneurasthenischen Vorstadiums.

Das Achsensyndrom der cerebralen Gefäßsklerose ist das organische Psychosyndrom. Affektive Störungen wie Affektinkontinenz und Verstimmungen treten stärker als bei nicht vasculär bedingten Hirninvolutionen hervor. Krankheitseinsicht kann längere Zeit erhalten bleiben, verliert sich aber mit weiterer Abnahme der Kritikfähigkeit. Schlaflosigkeit, nächtliche Unruhe und Verwirrtheit ergänzen das Bild. Darüber hinaus treten auch symptomatische Psychosen, meist vom amentiellen Typ auf. Das Endstadium der Arteriosklerose mit Entdifferenzierung, Desorientiertheit und motorischer Unruhe in Form von planlosem Hantieren, gleichförmigem Greifen und Nesteln deckt sich im wesentlichen mit dem anderer Hirnabbauprozesse.[2]

Hinsichtlich der Behandlung psychotischer Störungen geriatrischer Patienten sei besonders auf die pharmakologische Problematik hingewiesen. Weder die sklerotischen Gefäßveränderungen

---

2 Schulte, Tölle: Psychiatrie S. 280 - 282, Jg. 1979, Springer-Verlag

noch die Hirnatrophie lassen sich rückgängig machen oder im Fortschreiten wesentlich aufhalten. Die Therapie bleibt symptomatisch; im Vordergrund stehen die Beeinflussung des Hirnstoffwechsels, eine Steigerung des Herzminutenvolumens und eine Stabilisierung des Blutdrucks. Erreicht man hierdurch keine Besserung der Schlafstörung, der Verwirrtheit und der motorischen Unruhe, so kann man auch keine sedierende Behandlung durchführen.[3]

KANOWSKI (160) stellte fest, daß mit zunehmendem Alter die Streubreite regulierter Werte (Temperatur-, Blutdruck-, Elektrolyt- und extrapyramidal-motorische Regulation) steigt, also mit größerer inter- aber auch intraindividueller Varianz zu rechnen ist. Die Adaptationsfähigkeit vieler regulierender Systeme nimmt ab. Dies kann eine veränderte Intensität und Dauer von erwünschten und unerwünschten Effekten verursachen, was auch NATION (221) an pharmakokinetischen Studien demonstrierte. Er verabreichte gesunden älteren Menschen 1,2 g D. mittels einer konstanten Infusionsrate und erhielt eine Plasmahalbwertszeit des Medikamentes von 8,5 Stunden und einen Clearencewert von 16,1 ml/min/kg. Diese Werte differierten stark von den Ergebnissen von MOORE (214, 215), der bei jungen Erwachsenen eine Plasmahalbwertszeit von 4 Stunden und einen Clearencewert von 23 ml/min/kg feststellte. Der Autor betonte, daß durch die altersentsprechende Abnahme der Leberdurchblutung auch der Metabolismus mit D. beeinflußt wird.

Aus der klinischen geriatrischen Erprobung faßte SATTES (260) auf einem Symposium in Frankfurt 1963 die ersten Erfahrungen mit D. bei Unruhezuständen aller Art, besonders bei erregten Zerebral-

---

3 Schulte, Tölle, Psychiatrie S. 280 - 282, Jg. 1979, Springer-Verlag

sklerotikern, altersdementen Patienten und Manikern zusammen. Übereinstimmend wurde mit WEINKAMER (92) sowie Autoren aus Skandinavien und Großbritannien eine sehr gute Beeinflussung der Schlafstörungen, die bei den genannten Verwirrtheitszuständen auftraten, hervorgehoben. Meistens findet man bei älteren Probanden ohne Medikamentierung sowohl klinisch als auch im EEG Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmuses. Es werden erhöhte Erschöpfbarkeit, Müdigkeit und Einnicken am Tage sowie Schlaflosigkeit mit unruhigem Umherwandern während der Nacht beobachtet. Diese Veränderungen, die außerdem noch von Schwindel und Kopfschmerzen begleitet sind, faßt man unter dem Begriff der "Schlafumkehr" zusammen.

GASTAGER, HAAS und WEINKAMER (92) publizierten schon 1964 die besonders geeignete Anwendbarkeit von D. in Dosen von 2 - 6 Tabletten (= 1-3 g D.) für die Indikationen nächtliche Verwirrung, psychomotorische Unruhe und therapieresistente Schlafstörungen. Das Medikament erwies sich allen anderen Schlafmitteln dadurch überlegen, daß die Patienten nach einer guten Nachtruhe morgens frisch und nicht benommen erwachten, was als besonders angenehm empfunden wurde.

BERGENER, NELLER (26, 27) und BAUER (13) hoben die ausgezeichnete sedative Wirkung, die große therapeutische Breite und den raschen Wirkungseintritt des D. hervor.

Im Gegensatz dazu muß bei der Anwendung von Barbituraten bei Alterspatienten oft mit paradoxen Reaktionen und einem Stadium der hypnotischen Immobilität gerechnet werden (204). Benzodiazepine haben zwar eine geringe Toxizität, bewirken aber durch ihre langen Halbwertszeiten bis zu 50 Stunden oft hang-over Erscheinungen und eine tagsüber zusätzlich unerwünschte Sedierung der älteren

Menschen durch den Einfluß aktiver Metaboliten (212, 222, 279). Häufig werden auch Verwirrtheitszustände verstärkt. Ebenso sind schwach potente Neuroleptika wegen ihrer blutdrucksenkenden Wirkung, ihres ungünstigen Einflusses auf den zerebralen Sauerstoff- und Glukoseverbrauch und der stets damit verbundenen Herabsetzung der Hirndurchblutung bei Alterskranken nicht zu empfehlen. Bei Applikation starker Neuroleptika dagegen kann es bei geriatrischen Patienten sehr schnell zur Ausbildung extrapyramidaler Nebenwirkungen kommen.

BÖNING und SATTES (34,35) führten das Fehlen von hang-over Symptomen von D. auf dessen schnelle Ausscheidung zurück. GRUNSTEIN (116) untersuchte die hypnotische Wirkung von D. (1000 mg) Meprobamat (800 mg) und Thioridazin (50 mg) im Doppelblindkreuzversuch an 29 Alterskranken. Jedes Präparat wurde während fünf Nächten verabreicht, wobei eine behandlungsfreie Periode von zwei Abenden dazwischenlag. Meprobamat zeigte gegenüber D. etwas günstigere, aber statistisch nicht signifikante Werte, bezogen auf die Beurteilung der hypnotischen Wirkung. Thioridazin schnitt dabei am schlechtesten ab.

HAGSTRÖM und MATTSSON (120) fanden in ihrer Untersuchung eine sichtbare Überlegenheit des D. . Sie verglichen dabei den hypnotischen Effekt von D., Hypnital und Promethazin auf der Grundlage von Schlafqualität, Einschlafzeit und Schlafdauer in der Geriatrie über einen Zeitraum von 119 Nächten, ohne eine Placebogruppe miteinzubeziehen.

PATHY (230) stellte ebenfalls bei 39 älteren Patienten in einem Doppelblindversuch D. dem Dichloralphenazon und einem Placebo unter Berücksichtigung der Parameter Schlafbeginn und Schlaftiefe gegenüber. Die Auswertungen zeigten einen deutlicheren günstigen

Effekt bei der Anwendung von D.

HARENKO (124) verglich die hypnotische Wirkung von D. (500 mg) mit der von Nitrazepam (10 mg). Die Beobachtungsreihe wurde an 44 altersdementen Patienten über 308 Nächte mit jedem Präparat durchgeführt. Dabei schliefen die D.-Probanden an 244 der 308 Abende mehr als sechs Stunden ohne hang-over Wirkung am nächsten Tag. Die Nitrazepampatienten dagegen erreichten diese Schlafdauer nur in 163 Nächten. Die Differenz war statistisch signifikant. Das häufige Auftreten der hang-over-Erscheinung bei der Behandlung mit Benzodiazepinen zeigte, daß eine 10 mg Dosis zu hoch für den Gebrauch bei älteren Menschen war.

Bereits KRAUSE (170) berichtete vom Eintreten eines ruhigen acht- bis neunstündigen Nachtschlafes mit morgentlicher Frische bei geriatrischen Patienten, wenn gegen 18 und 20 Uhr jeweils eine Tablette D. (= 0,5 g D.) gegeben wurde. BENOS (19, 20) konnte diese Ergebnisse bestätigen. Er behandelte 32 ältere kranke Menschen, die arteriosklerotische Durchblutungsstörungen aufwiesen, mit 4 Tabletten D. (= 2 g D.) oder mit der äquivalenten Menge eines Placebos. Besonders günstig wurden unter der D.-Gabe die Einschlafschwierigkeiten und die Nachtschlaftiefe beeinflußt. Das Placebo war diesem Medikament deutlich unterlegen. Während der D.-Anwendung traten keine hang-over Symptome auf. Insgesamt war eher eine Normalisierung des Schlaf-Wach-Rhythmuses zu erkennen. Die optimale Langzeitwirkung der D.-Therapie trat erst zwischen dem neunten und zwölften Behandlungstag ein und war noch nach vier Wochen nachweisbar. Einen ähnlichen Eindruck gewann RÖTH (247). Er fand, daß der Nachschlaf erst nach 12 bis 16 Tagen eine deutliche Zunahme in Dauer und Tiefe hatte. Ausgehend von der Korrelation der Stoffwechsellage des Gehirns und des Laktatspiegels im Blut und Liquor konnte der

Autor zeigen, daß sich unter der Gabe von D. der zerebrale Stoffwechsel im Sinne einer besseren Sauerstoffausnutzung veränderte.

Als einziger unter den Autoren war S. FRANK (77) der Meinung, daß eine Schlafstörung bei Altersdepressionen und Altersparkinson nicht mit D. zu beeinflussen war.

Während des Geriatrie-Symposiums in Erlangen 1973 wurde auch auf die geringe Kreislaufbelastung und gute Leberverträglichkeit des Medikamentes hingewiesen (61, 169, 176).

ANTOSIK (4) hob in einer geriatrischen Vergleichsstudie von D. und Promazin bei der Behandlung symptomatischer Psychosen die deutlich sedierende Eigenschaft des D. auf motorische Unruhe, Bewußtseinsstörungen und Aggressionen hervor.

BAUER (14) testete an 42 Patienten einer geschlossenen psychiatrischen Abteilung über einen Zeitraum von vier Monaten eine D.-Mixtur. Es wurden drei Tagesdosen zu je 5 g und eine Nachtdosis zu 5 - 20 g gegeben. Nach 6 - 14 Tagen waren psychomotorische Unruhe, akute und intermittierende Verwirrtheit, sowie maniforme Erregungen abgeklungen. Desorientiertheit und Konfabulationen blieben jedoch unbeeinflußt. Später wurde D. am Tage nicht mehr gegeben, sondern nur noch in reduzierter Dosis als abendliches Hypno-Sedativum.

Auch H.W. ter HAAR (118) stellte in einer Vergleichsstudie von D., Haloperidol und einem Placebo im Hinblick auf die günstige Beeinflussung von Verwirrtheitszuständen bei 87 geriatrischen Probanden eine signifikante Überlegenheit von D. fest.

MAGNUS (204) und LIVESLEY (197) betonten, daß D. ein nützliches

Sedativum zur Bekämpfung von Verhaltensstörungen älterer Menschen ist, die an einer organischen Demenz leiden. Es ist dabei wesentlich, niedrige Dosen des Medikamentes während des Tages zur Kontrolle länger bestehender Konfusionen zu geben und nachts hypnotische Wirkspiegel zu verhindern. D. erwies sich in dem Doppelblindversuch dem Placebo in der Beeinflussung der Schlafdauer, Ruhelosigkeit, Stimmung und Kooperation überlegen.

Um sich einen Überblick hinsichtlich der augenblicklichen Anwendung von D. in der Geriatrie der Bundesrepublik Deutschland zu verschaffen, wurde von BÖNING und SATTES (34, 35) im Jahre 1973 eine Umfrage an 97 psychiatrischen Landeskrankenhäusern, Universitätskliniken und eigenständigen Fachkrankenhäusern durchgeführt. In 80 % der Mitteilungen wurde ein genereller bzw. bedingter Einsatz dieses Medikamentes zum Ausdruck gebracht. Vornehmlich wird es als Hypno-Sedativum zur Erreichung der Nachtruhe eingesetzt, und zwar zu 87 % bei akuten und chronischen zerebralsklerotischen Zustandsbildern, zu 86 % bei traumatischen und toxisch bedingten organischen Psychosyndromen, zu 72 % bei präsenil- und senilatrophischen Prozessen und zur 56 % bei organisch gefärbten Involutionspsychosen.

Als Tagessedativum fand es zu 50 % bei zerebralsklerotischen Zuständen Berücksichtigung, 75 % hielten eine Verwendung bei endogenen Psychosen für nicht angezeigt. DANKE (59) unterstrich die routinemäßige Anwendung des D. als Sedativum jenseits des 60. Lebensalters an Hand einer Untersuchung an 195 Patienten der Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg.

ZGACA (320) war besonders an der medikamentösen Beherrschung der akuten zerebralen Dekompensation in Form psychiatrischer Notfälle und an der Beeinflussung zerebralsklerotisch

bedingter chronischer Unruhe und Verwirrtheitszustände während einer Langzeitbehandlung interessiert. Die sechs akut eingewiesenen Patienten erhielten zuerst eine langsame intravenöse Gabe einer Mischung von 10 ml D. -Lösung und 1/8 mg Strophanthin in 10 ml einer 40%igen Laevuloselösung. Anschließend verabreichte man wiederholt weitere 10 ml derselben Mischung, allerdings ohne Strophanthin. Als Dauermedikamentation wurde bei anderen Patienten im Durchschnitt mit 0,4 g D. (bei schweren Fällen) zur Nacht dosiert, womit eine Mindestschlafdauer von 4 - 6 Stunden erreicht werden konnte.

Schließlich untersuchten GABELIC (86) und seine Mitarbeiter die Wirkung von D. auf Erregungszustände nach apoplektischen Insulten älterer Menschen. Dabei waren in einer Gruppe 16 Patienten mit primär organischen Störungen, psychomotorischer Unruhe und gestörtem Schlaf-Wach-Rhythmus, in einem zweiten Kollektiv 12 ältere Menschen mit hauptsächlich affektiven Schwankungen. Bei relativ hoher Initialdosierung von täglich 1,8 g D. über 2 - 4 Tage mit Ausschleichen nach 6 - 9 Tagen reagierte die erste Gruppe mit großem Erfolg, aber auch die vorwiegend psychoreaktiven Störungen nach Apoplexie besserten sich bei niedrigerer und individuell angepaßter Dosierung deutlich.

Zusammenfassend wurden drei Hauptindikationen in dieser Studie genannt:

1) Alle Patienten, die nach einem apoplektischen Insult an gestörtem Schlaf-Wach-Rhythmus leiden und die auf andere Sedativa nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.
2) Nächtliche psychomotorische Unruhe nach einem Schlaganfall.
3) Psychoreaktive Störungen in Form von Agitiertheit, Psycholabilität, Angst und Unruhe nach einem apoplektischen Insult.

Es scheint nach BÖNING und SATTES (34, 35) noch nicht völlige Übereinstimmung darüber zu bestehen, ob D. bei den in der Geriatrie bislang genannten Indikationen ausschließlich alleine oder zusammen mit Psychopharmaka und anderen sedierenden Mitteln, selbstverständlich mit Ausschluß barbituratähnlicher Verbindungen, einzusetzen ist. FEUERLEIN (68) gab in einer Diskussion auf dem Alkoholismussymposium in Zagreb 1973 zu verstehen, daß er für ältere Menschen in der Kombination D. - Sedativa ernste atemdepressive Komplikationen befürchtet.

Auch bei der Therapie akuter psychotischer Zustände nicht geriatrischer Art hat sich D. wegen seiner ausgezeichneten sedativen und hypnotischen Eigenschaften nach Meinung von ROYER (248, 250) und OSTERMAN (229) bewährt.

JELIC (155) behandelte Patienten, die das klinische Bild paranoider, reaktiver oder alkoholischer Psychosen zeigten, mit D. . Psychomotorische Ruhelosigkeit, Aggressivität und affektive Agitation konnten bei oraler Applikation des Medikamentes sofort gedämpft werden, während Depressionen, dissoziierte und paranoide Ideen sowie manische Zustände erst nach längerer Therapiedauer eine Besserung erfuhren. Hier erwiesen sich Phenothiazine als überlegen.

MANZ (208) betonte die gute Wirksamkeit des D. gegenüber Patienten mit exogenen Psychosen. Zur Behandlung von Verwirrtheitszuständen nach Hirntraumen (Contusio cerebri und Hirnödem) war jedoch eine stärkere Sedierung erforderlich.

Auch GASTAGER (92) setzte D. zur Dämpfung psychotischer Unruhezustände ein. Es handelte sich dabei um Personen mit jugend-

licher Psychose, paranoider Schizophrenie und verworrener Manie. Die Patienten bekamen das Medikament, als die Basisbehandlung mit Neuroleptika nicht genügend wirksam war.

HASLAM (128) testete an 20 Patienten im Alter zwischen 20 und 65 Jahren die Beeinflussung von Angstzuständen durch D., Chlordiazepoxid und durch ein Placebo. Die Ergebnisse wurden an Hand der Hamilton-Skala und eines selbst erarbeiteten Testbogens ausgewertet. Beide aktiven Arzneimittel waren dem Scheinmedikament überlegen. D. kann nach Meinung des Autors als wünschenswerte Alternative zu den Benzodiazepinen angesehen werden.

IV. SUCHTPROBLEMATIK BEI DISTRANEURIN-GEBRAUCH

1) SUCHTVERSTÄNDNIS IN DER PSYCHIATRIE

In letzter Zeit traten vermehrt Berichte über einen D.-Mißbrauch auf. Es scheint daher notwendig zu sein, sich mit dem Suchtverständnis in der Psychiatrie auseinanderzusetzen und die Ursachen einer fehlerhaften D.-Anwendung aufzuzeigen.

SATTES (258, 261) sieht die Sucht als ein anthropologisches, psychopathologisches und pharmakologisches Problem. Es handelt sich bei dem Abhängigen um eine Flucht vor seiner inneren Leere und um das Suchen und Streben nach einer Freiheit, einer Betäubung und einem Rausch. Die Persönlichkeit des Süchtigen zeigt auf der einen Seite Unreife, infantile Züge und Impulsivität und auf der anderen Seite Resignation. Als einer der entscheidenden Grundzüge, den man als allen Abhängigen gemeinsam bezeichnen darf, ist wohl die Egozentrik zu nennen. Der Süchtige entbehrt in charakterlicher Hinsicht eines inneren Haltes, und daß er in dieser oder jener Situation abhängig wird, ist oft auch auf den fehlenden äußeren Halt zurückzuführen. Die Trennung neurotischer und psychopathischer Wesenszüge scheint beim Süchtigen nicht immer durchführbar zu sein.

SCHRAPPE (272) fand, daß die Persönlichkeitsabwandlung des Süchtigen sowohl lediglich als quantitative Abweichung von einem virtuellen Persönlichkeitsbild (im Sinne der Vergröberung, Verstärkung oder Erstarrung) als auch als qualitative Wesensabwandlung im Sinne einer Depravation aufgefaßt werden kann.

Aus psychoanalytischer Sicht werden die Störungen der Liebesfähigkeit und der Mutter-Kind-Beziehung ebenso betont wie die Unreife der Persönlichkeit und Unfähigkeit der eigenen Verantwortlichkeit

im Leben. Der Freiheitsverlust, zu dem die Abhängigkeit führt, ist sowohl körperlicher wie seelischer Art. Schon die Bereitschaft zur Sucht stellt ein persönlichkeitsgebundenes Phänomen dar (261).

SCHRAPPE (272) faßte neuere Forschungsergebnisse für die Ursache der Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit (physical dependence) zusammen. Demnach finden sich im Gehirn des Menschen (und vieler Tiere) spezifische Rezeptoren, die notwendig sind, damit bestimmte körperfremde Stoffe ihre substanztypischen Wirkungen entfalten können. Im Falle der Opiat-Rezeptoren ist eine langdauernde Störung der Harmonie eines Rezeptor-Ligand-Systems durch die Zufuhr direkt angreifender Giftstoffe die Ursache für die Entstehung einer körperlichen Abhängigkeit.

Der Autor betonte weiterhin, daß sich eine psychische Abhängigkeit (psychical dependence) sowohl allein als auch in Kombination mit körperlicher Abhängigkeit entwickeln kann. Im Falle eines gewohnheitsmäßigen Konsums von Genußmitteln, Medikamenten und Giften schrumpfen die Wahlmöglichkeiten des Menschen, und eine nach eigenen Gesetzen verlaufende Verselbständigung übernimmt konsequent die Außensteuerung des Verhaltens. Aus Angewöhnung entsteht Gewohnheit und schließlich Gewöhnung. Zutreffend wird derartiger chronischer Konsum als Mißbrauch charakterisiert, der mit dem distanzierten Gebrauch der genannten Stoffe nicht mehr vergleichbar ist.

Mit der Gefahr der Abhängigkeit ist eine künstliche Beeinflussung der Stimmung, die man im pharmakologischen Sinn als Intoxikation bezeichnet, verbunden. Das Wesen des Suchtmittels erkennt man daran, daß bei bestimmten Persönlichkeiten seine

ursprüngliche spezifische Wirkung verloren gehen kann und an ihrer Stelle ein psychischer Effekt zu treten vermag, der der speziellen pharmakologischen Eigenschaft sich mehr und mehr übergeordnet erweist (258).

Die hier in Frage kommenden Stoffe lassen sich jedoch von der Wirkungsseite her charakterisieren, weil sie einen besonderen Psychotropismus besitzen.

Das unterschiedliche Mißbrauchpotential gebräuchlicher Drogen ist in der Regel Dosis-unabhängig, und vor allem gibt es keinerlei zuverlässige Gefahrengrenzwerte, unterhalb derer die Entwicklung einer Toxikomanie unwahrscheinlich und damit nichts zu befürchten sei.

Der Abhängige und die Droge müssen zusammenpassen und sich ergänzen wie der Schlüssel und das Schloß. Die Ersetzbarkeit von Suchtmitteln kann als ein Zeichen dafür angesehen werden, daß allen diesen Mitteln letzten Endes ein ähnlicher oder gleicher Effekt zukommen muß (261).

SCHRAPPE (272) fragte auch nach dem Zweck des süchtigen Verhaltens und kam zu dem Ergebnis, daß bei Menschen ein Bedürfnis um die Wiederherstellung einer leib-seelischen Homöostase mit dem Ziel vollkommener psychosomatischer Harmonie vorhanden ist. Der Weg jedoch von der gestörten Befindlichkeit bis zur gezielten, aktiven Befindlichkeitsmanipulation ist kürzer als meist gedacht.

Alkohol soll anfänglich die Stimmung beeinflussen. Ein erster Schritt zur Abhängigkeit besteht darin, daß das Trinken zum Bedürfnis wird. Je weiter die chronische Intoxikation des Gehirns fortschreitet, desto mehr treten die Symptome eines organischen Psychosyndroms in den

Vordergrund. Andere Suchtmittel sind Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Tranquilizer, Weckamine und Opiumpräparate.

Besonders früh findet man bei Morphium Abhängigkeit und Entzugserscheinungen. Die Veränderung der Persönlichkeit erreicht bei weitem das verheerendste Ausmaß und der Ruin in körperlicher, charakterlicher und sozialer Hinsicht kann nur mit den Entwicklungen der schweren Trunksucht verglichen werden.

Die Diagnose macht bei Süchtigen in einem fortgeschrittenen Stadium keine Schwierigkeiten. ALLGULANDER (2) sieht aber besonders diagnostische Probleme bei der Aufnahme von Patienten mit uncharakteristischen psychischen Symptomen nach Medikamentenmißbrauch. Mittels Screening-Tests (Blut- und Urinproben) können jedoch nicht verschriebene Sedativa und Hypnotika festgestellt werden. Zwei Drittel der Patienten gaben anfangs keine Überdosierung und keinen Abusus zu.

Eine Entziehungskur kann nur in der geschlossenen Abteilung einer Klinik mit Erfolg durchgeführt werden. Sie bezweckt zunächst eine Entgiftung des Körpers und befähigt den Süchtigen überhaupt wieder ohne Droge zu leben (258).

Nach KEUP (161) soll die Pharmakotherapie beim abhängigen Patienten nur mit strengster Indikation ausgeführt und dabei auf ein Minimum beschränkt sein. Es gibt bekanntlich keinen Süchtigen und auch keinen Suchtgefährdeten, bei dem man sich auf etwas anderes verlassen kann, als eben darauf, daß man sich auf seine Angaben nicht verlassen kann (266). Eine Arzneimittelbehandlung der Abhängigkeit ohne psychotherapeutische Therapie stellt immer einen Kunstfehler dar.

2) GEFAHREN DER DISTRANEURINABHÄNGIGKEIT

Distraneurin, das 1953 in Frankreich entdeckt wurde (49, 50), wurde schon bald nach seiner Einführung als sedierendes Medikament bei der Behandlung des Delirium tremens von süchtigen Patienten mißbräuchlich verwendet. Eine erste Mitteilung über den D.-Mißbrauch stammte aus dem Jahr 1961 von TENGBLAD (295). Es folgte eine ausführliche Stellungnahme zur D.-Sucht von SALUM (254) im Jahre 1963. Neben weiteren skandinavischen Autoren (74, 282) wiesen im deutschsprachigen Raum HUFFMANN (147) und SATTES (264) im Jahre 1969 sowie GLATT (104) im Jahr 1966 in England auf die Gefahr des D.-Mißbrauches hin.

HODSON (134) wertete in einer Studie 55 Berichte über "Gefahr einer D.-Sucht" an Hand von Formblättern aus. Diese reichten von unklaren kurzen Erwähnungen über vermutete Abhängigkeit, die oft auf einer Dosiserhöhung oder auf der auffälligen Art des Patienten nach dem Medikament zu fragen, basierte, bis zu vollständigen Fallbeschreibungen einer D.-Sucht, bei welchen Entzugssymptome beobachtet wurden.

D. hat die Fähigkeit zum Mißbrauch und zur Sucht zu führen selbstverständlich nur, wie das bei anderen Suchtmitteln auch der Fall ist, bei Menschen mit entsprechend vorhandener Disposition (264). Bei Patienten, denen daran gelegen ist, alles zu mißbrauchen, das ihre Spannung oder Mißstimmung verschwinden läßt, stellen Medikamente wie D. eine gewisse Gefahr dar (200).

Als risikoreich hat sich die ambulante Behandlung von Alkoholikern oder Medikamentensüchtigen mit D. erwiesen (7, 12, 70, 74, 75, 111, 147, 171, 252, 277, 295).

ASANDER (6) hat schon Ärzte gesehen, die 100 Tabletten-Packungen mit mehrmonatiger Wiederholung verschrieben haben. Die Dauer der ambulanten Langzeitbehandlung reichte in den Mitteilungen von CUSHNIE (57) und GLATT (113) von einem Monat bis zu neun Jahren. Auch bei Patienten mit chronischen Schlafstörungen, bei denen die Möglichkeit einer Schlafmittelsucht nie ausgeschlossen werden sollte, ist eine länger andauernde Therapie mit D. kontraindiziert (164, 265).

KEUP (162) hält es wegen der leichten Entstehung einer D.-Abhängigkeit für grundsätzlich falsch, prädelirante oder andere Alkoholentzugssymptome ambulant zu behandeln oder gar dem Trinker D. zur Selbstmedikamentation mitzugeben. Nach regelmäßiger Einnahme von 10 Tabletten und mehr (= 5 g D. täglich) können nach einem Zeitraum von einem Jahr delirante Zustände entstehen (18).

Gleichzeitig wurde von KILTZ (165) beobachtet, daß bei längerer Einnahme des Arzneimittels eine Gewöhnung (Toleranz) eintrat, so daß die Dosis zum Erreichen der gewünschten Wirkung erhöht werden mußte.

Eine Vielzahl von Autoren (134, 282, 311, 314) berichtete, daß hauptsächlich Alkoholiker und Medikamentensüchtige den Tagesverbrauch von 6 1/2 bis zu 30 Tabletten D. (= 3 g - 15 g D.) steigerten. FOSTER (76) schilderte einen Trinker, der vier Allgemeinpraktiker gleichzeitig besuchte und von jedem beträchtliche Mengen des Hypnotikums bekommen hatte, so daß er bis zu 40 - 50 Tabletten D. (= 25 g D.) täglich zu sich nehmen konnte.

SCHÜTTLER (274) stellte in einer Studie fest, daß 82,6 % der in der Klinik aufgenommenen süchtigen Patienten von mehr als einem Medikament abhängig waren. Es wurden Arzneimittel aus verschie-

denen Hauptgruppen oder in Kombination mit Alkohol mißbraucht. 30 % aller weiblicher Alkoholiker zeigten gleichzeitig eine Abhängigkeit von verschiedenen Sedativa (173). Medikamentenmißbrauch in der jüngeren Generation trat fast ausschließlich als Polytoxikomanie auf.

SATTES (257) fand, daß nur 38 % der an der Universitätsnervenklinik Würzburg stationär aufgenommenen süchtigen Patienten einschließlich der Schlafmittelabhängigen ein einziges Mittel gebrauchten. Die Zahl der ausgesprochen Rauschmittelsüchtigen, die bei nur einer Droge blieben, machte dabei 18 % aller Süchtigen aus. Aus dieser Feststellung folgerte der Autor, daß der weit überwiegende Teil der abhängigen Patienten die Suchtmittel häufig wechselte und gegenseitig ersetzte.

KILTZ (165) hörte von Patienten, daß sie D. besonders schätzen lernten, wenn sie es in Verbindung mit Alkohol einnahmen. Es konnte dadurch die Alkoholdosis kleiner bemessen werden, um eine entsprechende Wirkung zu erzielen. BENOS (118) schilderte den Fall eines 22jährigen Maurers, der neben Bier 5 - 6 Tabletten D. (= 3 g D.) täglich konsumierte. Die Wirkung des Medikamentes beschränkt sich nicht nur darauf, die Agitation eines Alkoholikers zu dämpfen, sondern führt darüber hinaus zu einer euphorisierenden Stimmungsänderung, die vom Patienten als angenehm empfunden wird (147, 264).

Die sehr gute Wirkung des D. bei der Behandlung des Delirium tremens hat dazu geführt, daß das Medikament oftmals als Alkoholentzugsmittel und Antialkoholikum verschrieben wurde (266). Da das Arzneimittel die Entzugserscheinungen von Alkoholikern aufzufangen vermochte, bezeichneten diese Patienten D. oft als "trockenen Alkohol" (165). FOSTER (75) betont, daß es für einen Süchtigen nicht

wünschenswert ist, den Gebrauch von Alkohol durch ein ZNS-Sedativum zu substituieren. Bei einer Untersuchung von ANDRITSCH/REIMER (3) gaben 21 von 60 Trinkern an, D. als Ersatzstoff für Alkohol genommen zu haben. Die vorübergehende oder bleibende Verlagerung der Alkohol- auf eine D.-Sucht manifestiert sich in einer Dosissteigerung, der Patient besteht hartnäckig auf einer Verschreibung und er erlebt eine ähnliche Wirkung, wie er sie vom Alkohol her kennt (171, 314).

Es besteht auch die Gefahr, daß D. mit anderen Medikamenten eingenommen wird. Ein von BENOS (18) beschriebener Patient konsumierte vor dem D. Haschisch, Opiate, Meskalin und LSD. REILLY (244) berichtete von einem 21jährigen Polytoxikomanen, der eine Abhängigkeit gegenüber Rauschmitteln, Alkohol und D. zeigte. Auch GLATT (110, 111) erwähnte einen Fall von Barbiturat-, Amphetamin-, Alkohol- und D.-Mißbrauch und schilderte einen weiteren Patienten, der neben D. Diazepam zu 5 mg wie "Bonbons" einnahm. D. vermag aufgrund seiner Eigenschaft als Hypnotikum die Rolle eines Ersatzes für Alkohol und Medikamente zu spielen. Es bewirkt, daß die Entzugserscheinungen einfach "verschlafen" werden können und dadurch erträglicher werden (264).

Englische Autoren (112, 137, 138, 139, 284) wiesen auf das Risiko einer Potenzierung der D.-Wirkung hin, wenn das Arzneimittel über längere Zeit von Trinkern außerhalb des Krankenhauses mißbraucht wird. Es kommt zu einer Interaktion zwischen Alkohol und Hypnotikum, was zu einer suizidalen Überdosierung führen kann (39).

Neben der bereits erwähnten Persönlichkeit des Süchtigen und der Dosis und Dauer des Medikamentengebrauches spielt nach LUNQUIST (200) das Pharmakon selbst eine Rolle. Heroin und Morphium führen

sehr schnell zur Sucht. Alkohol auf der anderen Seite produziert erst eine Abhängigkeit, wenn er in großen Mengen über längere Zeit eingenommen wird. Zwischen Morphium und Alkohol liegen sehr viele Substanzen, die eine vollentwickelte seelische und körperliche Sucht verursachen[1]. D. ist als Sedativum und Hypnotikum wahrscheinlich zwischen den Barbituraten und Benzodiazepinen einzuordnen. Das Medikament zeigt nach GLATT (111) eine Abhängigkeit vom "Alkohol-Barbiturat-Typ". Neben einer euphorischen Wirkung besitzt es die Notwendigkeit einer fortlaufenden Dosissteigerung, damit der erwünschte Effekt körperlich und psychisch erfüllt wird (162, 264). Nach abruptem D.-Entzug traten eine akute organische Psychose (131) mit klassischem Delir (105, 132, 277) und epileptischen Anfällen auf (282, 295).

KRYSPIN-EXNER und MADER (172) berichteten von einem 31-jährigen Patienten, der seit dem 16. Lebensjahr Alkoholiker war und über sieben Monate D.-Tabletten in Dosen bis zu 5 - 7 g pro Tag einnahm. Während der Klinikeinlieferung zeigte er Grand-Mal-Anfälle, einen deliranten Zustand mit beträchtlicher motorischer Unruhe sowie optische und akustische Halluzinationen. 24 Stunden später entwickelte sich das Bild eines hochgradigen organischen Psychosyndroms mit auffälligen paranoiden Merkmalen; hinzu kamen vege-

---

1) Sucht (WHO-Definition):

a) seelische Abhängigkeit bedeutet, daß ein Patient ein ständiges oder periodisches, übermäßiges Verlangen nach einer Droge hat, um Euphorie zu erreichen oder Dysphorie zu vermeiden; er hat das Bedürfnis, sich die Droge um jeden Preis zu verschaffen

b) körperliche Abhängigkeit bedeutet das Auftreten starker körperlicher Störungen nach Weglassen einer Droge (Abstinenzsymptome).

tative Störungen wie Zittern und Schwitzen. Der Zustand dauerte acht Tage, ging dann stufenweise zurück, bis nach weiteren zehn Tagen der Patient voll orientiert und frei von Halluzinationen war.

Bei den meisten in der Literatur beschriebenen Fällen handelt es sich um eine sekundäre Abhängigkeit; d.h. es bestand vorher ein Alkohol- oder Medikamentenabusus und D. wurde nach Abschluß der klinischen Therapie über Wochen und Monate weiter eingenommen (134). Einige Personen zeigten eine eindeutig iatrogene Suchtgefährdung (7, 18, 264). D. wurde hier irrtümlicherweise zur Dauerbehandlung einer chronischen Alkohol-Polyneuritis verordnet. Die Substanz ist zwar ein Derivat der Thiazolhälfte des Vit. B_1, besitzt jedoch nicht die Eigenschaften des Vitamins.

In den letzten Jahren ist ein allgemeines Anwachsen des Arzneimittelmißbrauchs und der polyvalenten Sucht in der Bundesrepublik Deutschland festzustellen. KEUP (162) und seine Mitarbeiter untersuchten an der Karl-Bonhoeffer-Klinik zwischen 1974 und 1976 eine Gesamtzahl von 5022 Patienten. Bei 143 Personen fand man Hinweise einer D.-Sucht, 128 von ihnen nahmen auch Alkohol zu sich. Die Häufigkeit der D.-Abhängigkeit unter Trinkern ist in der Berichtsperiode von 2,1 % auf 3,6 % gestiegen. Nach Schätzung der Ärzte dieser Klinik hatten 80 - 90 % der aufgenommenen Alkoholiker Kontakt mit D. Ein Teil der Patienten mißbrauchte das Arzneimittel mittels Selbstmedikation zur Unterdrückung von Abstinenzsymptomen, aber auch zum Zweck der Verstärkung und Verbilligung des Alkoholrausches.

Auffallend ist die geringe Zahl der Beobachtungen von D.-Abhängigkeit und -Sucht in den skandinavischen Ländern. FLATTEN (74) fand in Norwegen über einen Zeitraum von 1966 - 1969 unter 67 Fällen von Medikamentensucht

keine Person, die eine D.-Abhängigkeit zeigte. BLUMENTHAL und PIHKANEN (31) behandelten in Finnland 117 Patienten stationär und 453 ambulant. Sie registrierten dabei nur einen Fall, der spontan nach D. und Pentobromital gefragt hatte. Nach Meinung dieser Autoren scheint die D.-Sucht von einigen Seiten etwas überbewertet zu werden. In der von ALLGULANDER (2) in Schweden durchgeführten Feldstudie traten keine Personen mit D.-Abhängigkeit auf. BORG (38) untersuchte die Problematik des Medikamentenabusus in Stockholm. Unter 330 Alkoholikern wurde in 34 Fällen ein Mißbrauch von Sedativa beobachtet. Nur in vier Fällen konnte er einen D.-Abusus feststellen.

Eine Erklärung für die größere Fallzahl in der Bundesrepublik könnte sein, daß deutsche Ärzte mehr dazu neigen, D. zur Langzeitbehandlung von Alkoholikern und/oder Medikamentensüchtigen zu verschreiben (134). Die Zahl der Berichte über Abhängigkeit und Sucht bei D.-Gebrauch ist relativ niedrig angesichts des Zeitraumes von 15 Jahren, während der das Präparat zur Behandlung von Alkoholikern und anderen Krankheitszuständen verwendet worden ist.

Detaillierte Mitteilungen über Patienten, in deren Krankheitsvorgeschichte ein Alkohol- und Medikamentenmißbrauch nicht vorkam und die zur Zeit ihrer D.-Sucht weder Alkohol noch psychisch wirksame Stoffe einnahmen, liegen bis jetzt nicht vor. Wenn eine primäre D.-Abhängigkeit üblich wäre, so müßte diese auch bei anderen Indikationsgebieten, also z.B. in der Geriatrie, in der Epilepsietherapie und Geburtshilfe festgestellt worden sein (134).

SATTES (262, 265), ZGAGA (320), GLATT (111) und FRANK (77) betonten, daß die Gefahr eines D.-Mißbrauches bei geriatrischen Patienten und bei den für ältere Menschen typischen organischen und endogen psychischen Veränderungen nur gering ist. Denn es ist eine bestätigte Erfahrung, daß solche psychotischen Zustände im allgemeinen keinen geeigneten Ausgangspunkt für die Entstehung

einer Sucht darstellen (266). Eine Reihe von Autoren (14, 60, 119), konnte auch nach mehrmonatiger Applikationsperiode von D. bei älteren Patienten keine Dosissteigerung feststellen.

In ausgewählten Fällen der Eklampsiebehandlung wurde D. bis zu sechs Wochen lang oral verabreicht. In dieser Therapiesituation beobachtete man weder bei den Müttern noch bei den Neugeborenen Abhängigkeitstendenzen (296, 304, 319).

Um den D.- Mißbrauch zu verringern, sind eine Verordnung mit Indikation und vor allem eine genügende Kontrolle erforderlich (146, 264). Das Medikament darf weder zur Langzeitbehandlung chronischer Schlafstörungen und ängstlicher Neurosen von emotionell instabilen Menschen (164, 171, 244), noch zur Alkoholismustherapie verschrieben werden (18). D. darf nicht als ein Arzneimittel mit Breitbandspektrum aufgefaßt werden. Das Anwendungsgebiet bei Trinkern ist das akute Alkoholentzugssyndrom einschließlich namentlich in Form des Delirium tremens. Die stationär kontrollierte Kurzzeittherapie mit D. sollte bei allmählich verringerter Dosis sieben bis zehn Tage betragen (7, 134, 145, 284). GLATT (110, 111) hält eine Behandlungsdauer von sechs Tagen für ausreichend. Das Suchtrisiko während der Überwindung der deliranten Situation wird als gering betrachtet (104, 264).

KEUP (161, 162) hält bei einer Abhängigkeit von anderen chemischen Substanzen eine Therapie mit D. im Rahmen einer Entwöhnung für nicht angebracht; ausgenommen mag gelegentlich ein schweres körperliches Entzugssyndrom sein. Er fordert außerdem schärfer gefaßte Indikationen für die Anwendung des Medikamentes bei akuten Psychosen und Erregungszuständen.

Die körperliche Entgiftung und psychische Entwöhnung nach D. -Miß-

brauch gestalten sich gewöhnlich als protrahiert und schwierig (162, 171). HUFFMANN und LEVEN (145) schlagen einen stufenweisen Entzug mit Phenothiazinen vor HODSON (134) betont, daß die kurze Halbwertszeit des D. und seine schnelle Metabolisierung gegen die alleinige Verantwortung des Medikamentes für den länger dauernden Entzug sprechen.

LUNDQUIST (201) sagte auf einem internationalen Symposium in Zagreb 1970: "Nachdem ich über tausend Patienten mit Entzugssymptomen während der letzten 15 Jahre behandelt habe, ist meine Erfahrung, daß kein anderes Medikament so effektiv und schnell wirkt wie D., wenn dieses in adäquaten Dosen gegeben wird".

V. ZUSAMMENFASSUNG

D. wurde 1953 als SCTZ in Tierversuchen von den französischen Forschern CHARONNAT, LECHAT und CHARETON (50, 51) beim Studium von Schockzuständen nach intravenöser Vit. B_1-Injektion entdeckt.

D. besitzt je nach Dosierung sedative, hypnotische und antikonvulsive Eigenschaften. Pharmakologische Untersuchungen zeigten eine geringere akute Toxizität des Arzneimittels im Vergleich zu der von Barbituraten. Es ist weiterhin herauszustellen, daß die maximale Serumkonzentration beim Menschen nach Tablettenapplikation bereits innerhalb von 70 Minuten erreicht wurde. Die mittlere biologische Halbwertszeit betrug in der Eliminationsphase 51 Minuten; Kumulationsprobleme traten daher nicht auf. Der Grad der Proteinbindung von D. lag im Bereich von 64 %. Quantitative Messungen führten zu dem Ergebnis, daß das Medikament zu 70 % in metabolisierter Form über die Nieren ausgeschieden wird (214, 215). Nach intravenöser Injektion trat bereits innerhalb weniger Minuten ein anfangs tiefer Schlafzustand ein, der mit Muskelerschlaffung, abgeschwächten Reflexen und einer Miosis korreliert war. Es ist hervorzuheben, daß der Patient während der gesamten Medikationsdauer auf äußere Schmerzreize reagierte (291).

Nachdem D. in der Anästhesie und in der Status-epilepticus-Behandlung wegen seiner hypnotischen und antikonvulsiven Eigenschaften eingesetzt wurde, stellte sich heraus, daß das Medikament seine beste Wirkung bei der Therapie des Delirium tremens zeigte (150, 262, 278). Es wurde die Mortalitätsrate deliranter Patienten auf unter ein Prozent gesenkt (98). Unter der Sedierung mit D. konnten neben einer Abnahme der Delirdauer die gefährlichen Komplikationen im Verlauf dieses Krankheitszustandes vermieden werden (99).

Mit D. gelingt auch eine schnelle Beruhigung von Patienten mit prädeliranter Symptomatik und beginnenden alkoholischen Entzugssymptomen (259). Ein großer Vorteil des D. besteht darin, daß keine zusätzlichen ruhigstellende Präparate wie Barbiturate und Psychopharmaka notwendig sind (24, 268).

Auch können schwere exogene Erregungszustände und Psychosen nach Medikamenten- und Drogenmißbrauch durch D.-Applikation gedämpft werden (106, 145). Aufgrund seiner hervorragenden antikonvulsiven Eigenschaften war D. in der Lage, rezidivierende eklamptische Anfälle und Unruhezustände bei ausreichender Dosierung zu kupieren bzw. zu vermindern (56, 271). In der Anästhesie wurde D. besonders bei Alterspatienten in Verbindung mit Allgemeinnarkotika und Analgetika als gut steuerbares Hypnotikum eingesetzt (88, 156).

In der Status-epilepticus-Behandlung gelang mit D. auch eine Beeinflussung von Anfällen, die durch den Einsatz von Barbituraten, Phenytoin und Diazepam nicht beherrscht werden konnten (21, 160, 240). Es wurde auch die Besserung von Akinese und Rigor bei Patienten mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen nach D.-Gabe hervorgehoben (187, 188). In der Geriatrie bewies das Medikament bei der Therapie von Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, Unruhezuständen und Verwirrtheitserscheinungen zerebralsklerotischer Patienten seine gute Verträglichkeit und große therapeutische Breite als Tages und Nachtsedativum (13). Paradoxe und hangover Wirkungen anderer Pharmaka wurden bei D.-Einnahme nicht beobachtet (34, 35).

Es sei noch einmal zu betonen, daß sich das Präparat vor allem bei der Behandlung des Delirium tremens bewährte und zwar so überzeugend, daß es von einer Reihe von Autoren (9, 16, 33, 262)

als "das Arzneimittel der Wahl" bei dieser gefürchteten Komplikation des chronischen Alkoholismus bezeichnet wurde.

Nebenwirkungen kamen bei der D.-Therapie selten vor. Eine parenterale Gabe des Hypnotikums bewirkte gelegentlich einen Nies- und Hustenreiz, Brennen in Hals und Nase, eine Hypersalivation sowie leichte hypotone Kreislaufregulationsstörungen, die nach 5 - 10 Minuten wieder verschwanden (32, 98, 150). Vereinzelt fand man auch ein Ansteigen der Bronchialsekretion (4). Um mögliche Zwischenfälle wie Atemdepression und Herzstillstand bei der intravenösen D.-Applikation zu vermeiden, ist es unbedingt erforderlich, Schlaftiefe, Atmungs- und Kreislaufverhältnisse zu überwachen. SCHIESSEL (269) schlug sogar bei hochdosierten Infusionen eine regelmäßige Bronchialtoilette und Dauerintubation vor. Komplikationen und Todesfälle während der D.-Therapie mußten im Zusammenhang mit der Atem- und Kreislaufschwäche deliranter Patienten gesehen werden (140). Es wurde vor einem gleichzeitigen Gebrauch von Barbituraten, Psychopharmaka und D. gewarnt, da ein Additions- und Potenzierungseffekt der Medikamente im Hinblick auf ihre atemdepressorischen Eigenschaften nicht auszuschließen war (117, 292). Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen oder bereits bestehender respratorischer Insuffizienz erforderten eine sorgfältige Indikationsstellung (270).

Vergiftungen infolge einer D.-Überdosierung zeigten tiefe Bewußtlosigkeit mit Areflexie, Vit. B-Geruch, einen schlaffen Muskeltonus und eine deutliche Atemdepression. Die Behandlung hatte symptomatisch zu erfolgen; die Intoxikation war mit einer günstigen Prognose verbunden (7).

Als gravierendste Nebenwirkung von D. erwies sich der Umstand, daß schon bald nach seiner Einführung die ersten Abhängigkeits-

und Suchtprobleme auftraten (254, 295). Bei Personen mit entsprechend vorhandener Suchtdisposition hat D. wie jedes andere ZNS-wirksame Mittel die Fähigkeit, zum Mißbrauch zu führen. Als risikoreich hat sich die ambulante Behandlung von Alkoholikern oder Medikamentensüchtigen mit diesem Arzneimittel erwiesen. Eine Langzeiteinnahme des D. von einem Monat bis zu mehreren Jahren muß zur Gewöhnung und schließlich zur Sucht führen, bei der es dann nicht verwunderlich ist, wenn eine Dosissteigerung von bis zu 30 Tabletten (= 15 g D.) täglich erreicht wurde (18, 57, 113).

Patienten nahmen das Hypnotikum besonders in Verbindung mit Alkohol ein. Es besteht die Veranlassung zu der Annahme, daß der iatrogene Faktor nicht unerheblich war, in der Form, daß D. nicht nur bei deliranten Patienten, sondern auch bei anderen Stadien des chronischen Alkoholismus verordnet wurde (264).

Polytoxikomanen gebrauchten D. in Verbindung mit Barbituraten, Tranquilizern und anderen Drogen. Die Regel von der gegenseitigen Ersetzbarkeit der Suchtmittel hat sich auch bei D. erneut bestätigt (257). D. zeigte nach GLATT (111) eine seelische und körperliche Abhängigkeit vom "Alkohol-Barbiturat-Typ". Nach abruptem D.-Entzug traten eine akute organische Psychose mit klassischem Delir und epileptischen Anfällen auf (131, 277, 282, 295). Bei den in der Literatur beschriebenen süchtigen Patienten handelte es sich meist um solche mit einer sekundären Abhängigkeit, d.h. es bestand vor dem D.-Mißbrauch ein Alkohol- oder Medikamentenabusus (134). Eine primäre D.-Sucht konnte bis jetzt noch nicht festgestellt werden. Aber es wird nur eine Frage der Zeit bleiben, bis der erste Patient beobachtet wird, bei dem keine Abhängigkeit von anderen Medikamenten und Alkohol vorausgegangen ist (266).

Örtliche Frequenzstudien veranschaulichten, daß der D.-Mißbrauch

im deutschsprachigen Raum im Vergleich zu Norwegen, Finnland, Schweden und England weiter verbreitet ist (31, 38, 74). KEUP (161) bezifferte die Häufigkeit einer D. -Abhängigkeit unter Trinkern in der Bundesrepublik Deutschland auf 3,6 %. Ein längerer Einsatz des Hypnotikums in der Geriatrie und Geburtshilfe führte nicht zur Sucht.

Bei jedem Medikament muß die Frage gestellt werden, ob seine erwünschten Wirkungen oder seine Nebenwirkungen überwiegen. Unter Nebenwirkungen versteht man im allgemeinen solche, die gleichsam in Kauf genommen werden müssen und ohne die eine positive Wirkung nicht erzielt wird. Solche Nebenwirkungen sind hier nicht gemeint, sondern Nebenwirkungen, die schädlicher Art sind. Am entscheidendsten ist der Umstand, daß D. eine psychische Wirkung entfaltet und deswegen, wie das bei Analgetika, Hypnotika und Tranquilizer der Fall ist, zum Mißbrauch führen kann. Wenn man sich die schlechte Prognose und die schweren sozialen Auswirkungen einer Abhängigkeit und Sucht vor Augen hält, die weitreichender als die Folgen anderer schwerer Krankheiten sind, so wird die Frage wichtig, ob sich die positiven und negativen Eigenschaften eines Medikamentes die Waage halten.

Man muß aber bedenken, daß vor Einführung des D. das Delirium tremens eine Sterblichkeitshäufigkeit von 7 - 16 % der Fälle aufwies (98, 99). Bei der Zunahme des Alkoholismus muß selbstverständlich auch mit einer Zunahme der Delirien gerechnet werden. Der Erfolg des D. wird bei der Behandlung des Delirium tremens bis jetzt von keinem anderen Mittel erreicht (260). Es zeichnet sich bei strenger Indikationsstellung, bei stationärer Kurzzeittherapie und bei genügender Therapiekontrolle als ein sofort wirksames Arzneimittel mit geringen Nebenwirkungen aus (146, 264). Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß die Sterblichkeitsrate von

Derlirium-tremens-Patienten, die in Amerika mit Paraldehyd Neuroleptika und Benzodiazepinen therapiert wurden, bei 4 - 20 % lag (66, 159).

Beim Abwägen der geschilderten Vorteile und Gefahren, die bei Anwendung von D. auftreten, scheint es nicht vertretbar, auf das Medikament zu verzichten. Man muß auch davon ausgehen, daß es bis heute kein hochwirksames Analgetikum gibt, das nicht nach langer und unkontrollierter Anwendung zur Sucht geführt hat, ohne daß deswegen auf die indizierte und kontrollierte Wirkung dieser Mittel verzichtet werden könnte.

Indikation für die Verordnung und Kontrolle der Einnahme bleiben entscheidend bei D. Der Gefahr einer mißbräuchlichen Verwendung von D. kann entgegengetreten werden, indem die Verordnung des Medikamentes wie die von Betäubungsmitteln gehandhabt wird (162).

Der Anwendungsbereich des D. muß seine mit Vorsicht und Kritik gezogenen Grenzen behalten, damit sich nicht die von SALUM schon 1966 ausgesprochene Befürchtung erfüllt, nach der es tragisch wäre, "wenn ein für uns so wertvolles Hilfsmittel bei der Behandlung akuter, exogener Psychosen durch unnötige und zu freizügige Verordnung diskriminiert würde" (255).

LITERATURVERZEICHNIS

1) ALLGEN, L.G.:
Vävnadsdistribution, utsöndring och metabolism för Heminevrin
Nordisk Psychiatrisk Tidskrift, 17, S. 13 - 18, Jg. 1963

2) ALLGULANDER, Chr.:
Dependence on sedative and hypnotic drugs
A comparative clinical and social study
ACTA Psychiatrica Scandinavica, Suppl. 270,
Munksgaard Copenhagen, Jg. 1978

3) ANDRITSCH, F. und REIMER, F.:
Distraneurin: Kein Therapeutikum der Alkoholabhängigkeit
Medizinische Klinik, 17, Bd. 71, S. 717 - 718, Jg. 1976

4) ANTOSIK, I., NUROWSKA, K. und WELBEL, L.:
Porownanie leczenia chlorometiazolem i promazyna zaburzen psychicznych wieku starczego
Psychiatrica Polska, 10, S. 147 - 152, Jg. 1976

5) ARZNEIMITTELKOMMISSION der deutschen Ärzteschaft gibt bekannt:
Strenge Indikationsstellung für Chlormethiazol!
Deutsches Ärzteblatt, Heft 30, S. 1902, Jg. 1977

6) ASANDER, H.:
Ambulatory treatment of alcoholic patients with chlormethiazole
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 169 - 172, Jg. 1966

7) ASTRA CHEMICALS GMBH:
Distraneurin
Basisinformation, S. 1 - 48, Jg. 1977
Astra Chemicals GmbH, 2000 Wedel/Holstein

8) ATHEN, D., BENDER, W. und MEYENDORF, R.:
Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen beim Alkoholdelir.
Untersuchung über die Wirksamkeit von Aprotinin beim Alkoholdelir.
Psychiatria clin., 9, S. 183 - 198, Jg. 1976

10) AUBERGER, H.:
Intravenöse Xylocain-Distraneurin-Anästhesie
Praktische Anästhesie und Wiederbelebung, Bd. 3,
S. 32 - 38, Jg. 1968

11) BAER, R.:
Therapie des Alkoholdelirs
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 100, Jg., S. 829 - 830, Jg. 1975

12) BAUER, A.:
Die medikamentös gesteuerte Sucht
Arzneimittelforschung, Bd. 20, Nr. 7, S. 875 - 876, Jg. 1970

13) BAUER, A.:
Distraneurin in der Praxis
Hippokrates, Heft 6, S. 342 - 344, Jg. 1977

14) BAUER, A.:
Die Behandlung von Alterspsychosen mit Distraneurin-mixtur
Medizinische Welt, Nr. 11, Sonderdruck, S. 3 - 7, Jg. 1977

15) BECKMANN, H. und ATHEN, D.:
Die Therapie des delirium tremens
Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bd. 103, S. 1427 - 1428, Jg. 1978

16) BEIER, R. und HERBST, A.:
Über unsere Erfahrungen mit Distraneurin bei der Behandlung des Delirium tremens
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, Jena, Bd. 63, S. 334 - 336, Jg. 1965

17) BENKE, A. und UNGER, W.:
Distraneurin als Basisnarkotikum beim Ikterus
Praktische Anästhesie und Wiederbelebung, Bd. 5, S. 327 - 332, Jg. 1970

18) BENOS, J.:
Probleme bei der ambulanten Behandlung des Alkoholismus mit Chlormethiazol
Therapiewoche, Bd. 37, S. 3313 - 3314, Jg. 1973

19) BENOS, J.:
Erfahrungen mit Distraneurin in der Behandlung von Funktionspsychosen bei cerebraler Arteriosklerose
Geriatrie-Symposium Erlangen 1973, S. 201 - 202, Verlag Gerhard Witzstrock GmbH, Baden-Baden

20) BENOS, J. und RÖTH, F.:
Die Wirkung von Chlormethiazol auf das Nachtschlafverhalten bei cerebraler Arteriosklerose
Therapiewoche, Bd. 27, S. 1462 - 1473, Jg. 1977

21) BENTLEY, G. und MELLICK, R.:
Chlormethiazol in status epilepticus - three cases
Medical Journal of Australia, S. 537 - 538, Jg. 1975

22) BENUZZI, P. und MÜLLER, C.:
Troi méthodes de traitement du delirium tremens: Etude comperative
Schweiz. med. Wochenschrift, Nr. 97, S. 1283 - 1289, Jg. 1967

23) BERGENER, M. und AMLER, G.:
Elektroencephalographische Veränderungen bei der Behandlung des Delirium tremens mit Chlormethiazol und ihre Interpretation
Arzneimittelforschung, S. 837 - 840, Jg. 1965

24) BERGENER, M. und FRITSCHKA, J.:
Zur Klinik und Therapie des Delirium tremens unter besonderer Berücksichtigung der Chlormethiazolbehandlung
Nervenarzt, 36, Heft 4, S. 156 - 161, Jg. 1965

25) BERGENER, M.:
EEG changes during treatment of delirium tremens with chlormethiazole
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 65 - 86, Jg. 1966

26) BERGENER, M. und NELLER, K.:
Clinical use of chlormethiazole in geriatric psychosis
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 187 - 190, Jg. 1966

27) BERGENER, M. und NELLER, K.:
Klinische Anwendung von Distraneurin bei Alterspsychosen
Medizinische Klinik, Bd. 61, S. 473 - 475, Jg. 1966

28) BERGENER, M.:
Behandlung psychischer Krankheitszustände im Alter
Hippokrates, Nr. 38, S. 432 - 435, Jg. 1967

29) BERGER, C.:
Chlormethiazol als Sedativum bei Präeklampsie.
Praxis, Bd. 68, S. 971 - 977, Jg. 1979

30) BISCHOF, H.L.:
Zur Pathogenese des Alkoholdelirs
Nervenarzt, Nr. 7, S. 318 - 325, Jg. 1969

31) BLUMENTHAL, M. und PIHKANEN, T.:
Är addiktionsrisken stor vid medikation med Heminevrin
Svenska läkartidningen, Bd. 62, S. 459 - 460, Jg. 1965

32) BÖCKER, F.:
Delirium tremens: Heute kontrollierbar!
Medizinische Welt, S. 63 - 65, Jg. 1965

33) BÖCKER, F.:
Besondere Verlaufsformen des Alkoholdelirs unter der Behandlung mit Distraneurin
Medizinische Monatsschrift, 27. Jg., Heft 12, S. 558 - 559, Jg. 1973

34) BÖNING, J. und SATTES, H.:
Bisherige Erfahrungen mit Chlormethiazol in der Geriatrie
Geriatrie-Symposium Erlangen 1973, S. 177 - 183,
Verlag Gerhard Witzstrock GmbH, Baden-Baden

35) BÖNING, J. und SATTES, H.:
Zum gegenwärtigen Einsatz von Chlormethiazol in der Geriatrie
Geriatrie-Symposium Erlangen 1973, S. 183 - 184,
Verlag Gerhard Witzstrock GmbH, Baden-Baden

36) BOLTE, A. und STEINBRUCK, G.:
Chlormethiazol bei therapieresistenten eklamptischen Anfällen
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Nr. 29, S. 143 - 145, Jg. 1969

37) BONNICHSEN, R.:
Metabolism studies of chlormethiazole by gas chromatography- mass spectrometry
Zeitschrift für Rechtsmedizin, Bd. 73, S. 225 - 233, Jg. 1973

38) BORG, S.:
The Karolinska Project for Research and Treatment of Alcohol Dependence
Redegörelese för verksamhetsaret 1976/77,
S. 48, Jg. 1977

39) BRADLEY, J.J.:
Place of chlormethiazole in treatment of alcoholics
British Medical Journal, S. 774, Jg. 1977

40) BRAUN, J.B. und LUNGERSHAUSEN, E.:
Mitteilung über einen Suicidversuch mit Chlormethiazol
Nervenarzt, Nr. 40, Heft 9, S. 438 - 439, Jg. 1969

41) BRUNE, F. und BUSCH, H.:
Anticonvulsive- Sedative Treatment of Delirium alcoholicum
Quart. Journal of studies on alcoholism,
Bd. 32, S.334 - 342, Jg. 1971

42) BURMEISTER, H.:
Klinik und Toxikologie einer akuten Chlormethiazol-Intoxikation
Arch. Toxikologie, Bd. 22, S. 137 - 149, Jg. 1966

43) BUSCH, H.:
Der Psychiatrische Notfall durch akute Intoxikations- und Entzugssyndrome
Medizinische Klinik, Bd. 71, Nr. 35, S. 1383 - 1390,
Jg. 1976

44) CALANCA, A., JALONETSKY, S. und MÜLLER, C.:
Nouveau bilan du traitment à l'hemineurine dans le delirium tremens
Encephale, 3, S. 63 - 69, Jg. 1977

45) CARROLL, W.M. und MASTAGLIA, F.L.:
Alpha and beta coma in drug intoxication uncomplicated by cerebral hypoxia.
Elektroencephalographic clinical neurophysiol.
Bd. 46, S. 95 - 105, Jg. 1979

46) CASTLEDEN, C.M., GEORGE, C.F. und SEDGWICK, E.M.:
Chlormethiazole - no hangover effect but not an ideal hypnotic for the youth:
Postgrad. medical journal. Bd. 55, S. 159-160, Jg. 1979

47) CASTRO, J. und MUNDELEER, P.:
Le chlorethiazol depresseur du corte cerebral d'un type nouveau
Nouveautes Medicales, Bd. 9, S. 342 - 354, Jg. 1960

48) CHARETON, J.:
Action of clomethiazole in experimental anoxia
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192,
S. 23 - 26, Jg. 1966

49) CHARONNAT, R., LECHAT, P. und CHARETON, J.:
Etude chimique de l'origine du choc thiaminique
Annales pharmaceutiques francaises, Bd. 11, S. 26 - 30,
Jg. 1953

50) CHARONNAT, R., LECHAT, P. und CHARETON, J.:
Recherches bioloques sur la nature du choc thiaminique
Annales pharmaceutiques francaises, Bd. 11,
S. 735 - 739, Jg. 1953

51) CHARONNAT, R., LECHAT, P. und CHARETON, J.:
Sur les propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé
thiazolique (1e note)
Therapie, Bd. 12, S. 68 - 71, Jg. 1957

52) CHARONNAT, R., LECHAT, P. und CHARETON, J.:
Sur les propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé
thiazolique 2e note: Toxicité
Therapie, Bd. 13, S. 954 - 959, Jg. 1957

53) CHARONNAT, R., LECHAT, P. und CHARETON, J.:
Sur les propriétés pharmacodynamiques d'un
dérivé thiazolique 3e note: Action sur le système nerveuse central
Therapie, Bd. 13, S. 1 - 16, Jg. 1958

54) CONDIE, R.G. und TUNDSTALL:
Chlormethiazole as a sedative in normal labour
Acta anaesth. scandinavien, Suppl. 37, S. 192 - 197,
Jg. 1970

55) COUADAU, A. und CAMPAN, L.:
Le chloréthiazol en girurgie oculaire chez le vieillard
Bulletins E.T. memoires soc. franc. d'ophtalmologie,
Bd. 76, S. 581 - 588, Jg. 1963

56) CURTIS, D.R. und JOHNSTON:
Amino Acid Transmitters in the Mammalian Central
Nervous System
Ergebnisse der Physiologie, Biochemie und Pharmakologie,
Bd. 69, S. 106 - 110, Jg. 1974

57) CUSHNIE, J.M.:
Chlormethiazole addiction: Unusual presentation
British medical journal, Bd. 1, S. 355, Jg. 1978

58) DABIC-JEFTIC, M.:
Experience with chlormethiazol in ambulatory treatment
Alcoholism, Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 126 - 130,
Jg. 1973

59) DANKE, F.:
Neue klinische Erfahrungen mit Distraneurin
Geriatrie-Symposium Erlangen 1973, S. 195 - 200,
Verlag Gerhard Witzstrock GmbH, Baden-Baden

60) DEHLIN:
Chlormethiazole as a hypnotic for geriatrie patients
A comparison between clinical effect and metabolism
Med. Riksstämma, Stockhol, Nov. 1977

61) DEICH, F.:
Neue therapeutische Möglichkeiten in der Geriatrie
Therapie der Gegenwart, Nr. 112, S. 1792 - 1806, Jg. 1973

62) DENCKER, S.J., WILHELMSON, G., CARLSSON, E.
und BEREEN, F.J.:
Piracetam and chlormethiazole in acute alcohol withdrawal:
a controlled clinical trial.
Journal of international medical research, Bd. 6,
S. 395 - 400, Jg. 1978

63) DEUTSCHER CARITAS-VERBAND:
Information: Distraneurin in der Therapie
des Alkoholismus
5. Auflage, Sept. 1976

64) DUFFUS, G.M.:
Intravenous chlormethiazole in pre-eclamptic
toxaemia in labour
Lancet, Nr. 1, S. 335 - 337, Jg. 1968

65) DUNDEE, J.W.:
S.C.T.Z. - A new intravenous anaestetic?
British journal of anaesthesia, Bd. 30, S. 409 - 418,
Jg. 1958

66) FAVAZZA, A.R.:
Chemotherapy of delirium tremens:
A survey of physicians' preferences
American Journal of Psychiatry, Bd. 131, S. 1031 - 1033,
Jg. 1974

67) FEUERLEIN, W.:
Zur Frage des Alkohol-Entzugssyndroms
Nervenarzt: Nr. 43, Heft 5, S. 247 - 253, Jg. 1972

68) FEUERLEIN, W.:
Diskussionsbeitrag
Alcoholism, Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 140 - 143,
Jg. 1973

69) FEUERLEIN, W. und VOIT:
Psychische Folgekrankheiten des chronischen Alkoholismus
Internist, Bd. 16, S. 1 - 5, Jg. 1975

70) FEUERLEIN, W.:
Therapie des Alkoholismus
Deutsches Ärzteblatt, Heft 49, S. 2911 - 2917,
Jg. 1977

71) FINNSON, M. und WERNER, L.G.W.:
Intravasal hemolys och methemoglobinuri - en komplikation
vid delirium tremens-behandling
Svenska Läkartidningen, Bd. 58, S. 1145 - 1159,
Jg. 1961

72) FISCHER, P.A.:
Intensivbehandlung des Alkohol-Entzugssyndroms
Diagnostik und Intensivtherapie, Bd. 2, S. 9 - 11. Jg. 1977

73) FISCHLER, M. und FRISCH, E.P.:
Plasma concentrations after oral administration of
different pharmaceutical preparations of clomethiazole
Acta pharmaca Suecica, Bd. 10, S. 483 - 492, Jg. 1973

74) FLATTEN, O.:
Heminevrin og tilvenningsrisiko
Tidskrift for den norske laegeforen, Bd. 91, S. 2254 -
2255, Jg. 1971

75) FOSTER, A.:
Sedatives for alcoholics
British Medical Journal, Bd. 2, S. 476, Jg. 1976

76) FOSTER, A.:
Sedatives for alcoholics
British Medical Journal, Bd. 2, S. 1355, Jg. 1977

77) FRANK, S.:
Erfahrungen mit Chlormethiazol in der Praxis
Geriatrie-Symposium Erlangen 1973,
S. 203 - 204, Verlag Gerhard Witzstrock
GmbH, Baden-Baden

78) FRISCH, E.P. und ÖRTENGREN, B.:
Plasma concentration of chlormethiazole following oral intake of tablets and capsules
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192,
S. 35 - 41, Jg. 1966

79) FRISCH, E.P.:
The anticonvulsant effect of chlormethiazole
Hemineurin, Symposium on Convulsivo Disorders Ibadan
Nigeria 1971, S. 163 - 169, AB Astra Södertalje
Schweden 1972

80) FRISCH, E.P.:
Survey on chlormethiazole
Hemineurin Symposium on Convulsive Disorders Ibadan
Nigeria 1971, AB Astra Södertalje Schweden 1972,
S. 69 - 83

81) FRISCH, E.P.:
Pharmacological properties and clinical pharmacological investigations of chlormethiazole
Alcoholism, Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 26 - 38,
Jg. 1973

82) FRISCH, E.P.:
Pharmakologische und klinisch-pharmakologische Übersicht über Distraneurin
Geriatrie-Symposium Erlangen 1973, S. 165 - 175,
Verlag Gerhard Witzstrock GmbH, Baden-Baden

83) FRISCH, E.P.:
Neue Ergebnisse mit Distraneurin - ergänzende klinische Daten
Geriatrie-Symposium Erlangen 1973, S. 185 - 191,
Verlag Gerhard Witzstrock GmbH, Baden-Baden

84) FRITSCHKA, J. und BERGENER, M.:
Behandlung des Delirium-tremens mit Chlormethiazol
Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bd. 35, S. 1632 - 1635, Jg. 1964

85) FUNK, F.:
Notfallbehandlung und Technik der Entgiftung bei jugendlichen Drogenabhängigen
Fortschritt der Medizin, 90. Jg., Nr. 19, S. 723-725, Jg. 1972

86) GABELIC, I.:
Chlormethiazole therapy in patients suffering from drug withdrawal symptoms
Alcoholism, Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 87 - 90, Jg. 1973

87) GABELIC, I., HUDOLIN, V.I. und RADOTIC, D.:
Chlormethiazole therapy of agitated states subsequent to cerebrovascular episodes in elderly patients
Alcoholism Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 120 - 125, Jg. 1973

88) GABRIELSON, G.:
Hemineurin in intravenous Anaesthesia
Opuscuea medica, Bd. 6, S. 107 - 117, Jg. 1961

89) GÄRTNER, H.V., NEILD, G.H. und BOHLE, A.:
Eine vergleichende Untersuchung klinischer morphologischer Korrelationen bei idiopathischer und postmedikamentöser perimembranöser Glomerulonephritis
Verh. Dtsch. Ges. Fath., Nr. 59, S. 537, PGN, Jg. 1975

90) GALIZIA, E.J. und METREWELI; C.:
A comparison of chlormethiazole and diazepam as intravenous sedatives for fibre - endascopic examination of the upper gastrointestinal tract
British Journal of Anaesthesia, Bd. 47, S. 402 - 407, Jg. 1975

91) GARDE, A.:
Fall av komplikationer vid intravenös Hemineurin-Behandlung
Opuscuea medica, Bd. 7, S. 198 - 200, Jg. 1962

92) GASTAGER, H., HAAS, I. und WEINKAMER, E.:
Erfahrungsbericht über die Anwendung von Distraneurin in der Psychiatrie
Wiener Klinische Wochenschrift, S. 639 - 644, Jg. 1964

93) GASTAGER, H.:
Experience with chlormethiazole in agitated conditions
Aca psychiatrica scandinavica, Supp. 192, S. 185 - 186, Jg. 1966

94) GAUTIER, I.C., LAPRESLE, J., PICHOT, P. und PEQUIGNOT, H.:
Quel est le traitement actuel du "Delirium tremens"?
La Presse medicale, Bd. 76, Nr. 3, S. 121 - 123, Jg. 1968

95) GEISLER, L. und HERBERG, D.:
Untersuchungen über den Einfluß einiger häufig verwendeter Pharmaka auf die Erregbarkeit des Atemzentrums beim Menschen
Therapiewoche, Heft 47, S. 1941 - 1943, Jg. 1967

96) GERSON, S.:
A review of the use of a thiazole derivative (Hemineurin) in delirium tremens and allied conditions
Psychiatr. research reports of the American psychiatric assistence, Bd. 24, S. 166 - 173, Jg. 1968

97) GESSLER, U.:
Zur Behandlung gehäufter eklamptischer Anfälle bei der chronischen Niereninsuffizienz
Fortschrittliche Medizin, Nr. 84, S. 303 - 304, S
Jg. 1966

98) GIACOBINI, E., SALUM, I. und IZIKOWITZ, S.:
Terapiförsöl med SCTZ - Ett nytt hypnoticum vid delirium tremens
Nordisk Medicin, Bd. 62, S. 1185 - 1191, Jg. 1959

99) GIACOBINI, E. und SALUM, I.:
Treatment of delirium tremens (A comparative study of different therapeutic methods in 434 cases)
Acta psychiatrica scandinavica, Bd. 37, S. 198 - 208, Jg. 1961

100) GLATT, M.M.:
Chlormethiazole (Heminevrin)
Prescribers Journal, Bd. 5, S. 90 - 91, Jg. 1959

101) GLATT, M.M. und GEORGE, H.R.:
Chlormethiazole
British Medical Journal, Nr. 15, S. 445, Jg. 1964

102) GLATT, M.M., GEORGE, H.R. und FRISCH, E.P.:
Treatment of alcoholic withdrawal symptoms
British Medical Journal, Bd. 2, S. 1308, Jg. 1965

103) GLATT, M.M., GEORGE, H.R. und FRISCH, E.P.:
Controlled trial of chlormethiazole in treatment of the alcoholic withdrawal phase
British Medical Journal, Bd. 2, S. 401 - 404, Jg. 1965

104) GLATT, M.M., GEORGE, H.R. und FRISCH, E.P.:
Evaluation of chlormethiazole in treatment for alcohol withdrawal syndrome: Results of a controlled trial
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 121 - 138, Jg. 1966

105) GLATT, M.M. und FRISCH, E.P.:
Chlormethiazole in alcoholism
Current psychiatrics therapies, Bd. 9, S. 132 - 135,
Jg. 1969

106) GLATT, M.M., LEWIS, D.M. und WILSON, D.T.:
An oral method of the withdrawal treatment of heroin dependence: A five years' study of a combination of diphenoxylate (lomotil) and chlormethiazole (Heminevrin)
British Journal Addict, Nr. 65, S. 237 - 243, Jg. 1970

107) GLATT, M.M. und FRISCH, E.P.:
Controlled clinical investigations of three oral pharmaceutical preparations of chlormethiazole (Heminevrin)
Alcoholism Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 59 - 69, Jg. 1973

108) GLATT, M.M.:
Oral withdrawal treatment of heroin dependence with diphenoxalate (lomitil) and chlormethiazole
Alcoholism Zagreb, B. 9, Suppl. 2, S. 82 - 86, Jg. 1973

109) GLATT, M.M.:
Delirium tremens
The Alcoholism - 6 / Nursing times, S. 887 - 889,
5.6.1975

110) GLATT, M.M.:
Sedatives for alcoholics
British Medical Journal, Bd. 2, S.582 - 583, Jg. 1976

111) GLATT, M.M.:
Chlormethiazole in Alcoholism - Use and prevention of misuse Greatly extended from a Paper presented at the 22nd International Institute on the Prevention and Treatment of Alcoholism at Vigo Spain (June 1976) at the I.C.C.A., S. 1 - 16, Jg. 1976

112) GLATT, M.M.:
Place of chlormethiazole in treatment of alcoholics
British Medical Journal, S. 1088, 22.10.1977

113) GLATT, M.M.:
Chlormethiazole addiction (letter)
British medical journal, Bd. 2, S. 894-895, Jg. 1978

114) MC GRATH, S.D.:
A controlled trial of chlormethiazole and chlordiazepoxide in the treatment of the acute withdrawal phase of alcoholism
British Journal Addict, Nr. 70, Suppl. 1, S. 81 - 86, Jg. 1975

115) GREENE, J.G., HARFST, M.J. und LASSALLE, F.G.:
Treatment of alcoholic withdrawal symptoms
British Medical Journal, Bd. 2, S. 819 - 820, Jg. 1965

116) GRUNSTEIN, J.A.H.:
A comparative assessment of night sedation in the elderly
Modern Geriatrics, S. 472 - 476, Jg. 1971

117) GSELL, S.:
Atem- und Herzstillstand unter Distraneurin
Nervenarzt, Nr. 43, S. 635 - 639, Jg. 1972

118) ter HAAR, H.W.:
The relief of restlessness in the elderly
Age and Ageing, Bd. 6, Suppl., S. 73 - 82, Jg. 1977

119) HACKETT, M.J. und CHATFIELD, R.F.:
Chlormethiazole in treatment of mania
Lancet, Nr. 2, S. 716, Jg. 1967

120) HAGSTRÖM, L. und MATTSSON, M.:
Comparative investigation of Heminevrin, Hypnital and promethazine in a geriatric in patient material
Aus Frisch, E.P.:
Neue Ergebnisse mit Distraneurin - ergänzende klinische Daten
Geriatrie-Symposium Erlangen 1973, S. 185 - 191,
Verlag Gerhard Witzstrock GmbH, Baden-Baden

121) HALSTEAD, N.A. und MADDEN, J.S.:
Allergic reaction to chlormethiazole
British Medical Journal, Nr. 2, S. 1563, Jg. 1976

122) HAMANN, G.O. und EBBESEN, F.:
Serum-bilirubinkoncentrationen hos nyfodte born af modre behandlet med klometiazol (Heminevrin)
Ugeskrift for Laegeforening, Bd. 135, S. 241 - 243, Jg. 1973

123) HAMBERT, O. und PETERSEN, I.:
Clinical, electroencephalographical and neuropharmacological studies in syndromes of progressive myoclonus epilepsy
Acta neurologica scandinavica, Nr. 46, S. 149 - 186,
Jg. 1970

124) HARENKO, A.:
A comparison between chlormethiazole and nitrazepam as hypnotics in psycho-geriatric patients
Current medical research and opinion, Bd. 2, S. 657 - 663,
Jg. 1974/75

125) HARFST, M.J.:
Controlled trial comparing amobarbital and chlormethiazole in alcohol withdrawal symptoms
Quart. Journal of stud. on alcholism, Bd. 28, S. 641 - 648, Jg. 1967

126) HARVEY, P.K.P. und HIGENBOTTAM, T.W.:
Chlormethiazole in treatment of status epilepticus
British medical journal, Nr. 2, S. 603 - 605, Jg. 1975

127) HASE, E.:
Pharmakologie und Verwendungsmöglichkeiten von Distraneurin
Therapiewoche, Bd. 19, S. 601 - 602, Jg. 1966

128) HASLAM, M.T.:
Use of chlormethiazole in anxiety states: a double-blind crossovertrial
Pharmatherapeutica Vol. 1, Nr. 2, S. 65 - 70, Jg. 1976

129) HAWKINS, J.A. und MATHEWSON, H.S.:
Emergency control of convulations,
Aana journal, Bd. 47, S. 182 - 186, Jg. 1979

130) HERBERTZ, G. und REINAUER, H.:
Stoffwechsel von Chlormethiazol in der Ratte
Naunyn-Schmiedebergs Archiv der Pharmakologie,
Nr. 270, S. 192 - 202, Jg. 1971

131) HESSION, M.A. VERMA, S. und BHAKTA, K.G.:
Dependence on chlormethiazole and effects of its withdrawal.
Lancet, Bd. 1, S. 953 - 954, Jg. 1979

132) HEUBERG, G.:
Dissertation: Das Delirium tremens
Eine Analyse der Krankengeschichten an der Universitäts-nervenklinik Würzburg, 1960 - 1969, S. 1 - 48,
publ. 4.9.1974

133) HIPPIUS, H. und ATHEN, D.:
Ein Vergleich der Wirksamkeit von Neuroleptika und Chlormethiazol bei der Behandlung des Alkoholdelirs
Nervenarzt, Nr. 48, S. 528 - 532, Jg. 1977

134) HODSON, K.:
Die Gefahr einer Distraneurinabhängigkeit ist über-bewertet worden
Ken Hodson, Informations-Manager, Produktgruppe CNS, Astra Läkemedel AB, S. 2 - 22, Jg. 1978

135) HOLLISTER, L.E.:
Treatment of acute alcohol withdrawal with chlormethiazole (Heminevrin) Diseases of the nervous system, Nr. 23, S. 247 - 250, Jg. 1972

136) HOPKINSON, R.B., GREISS F.C., JAMES, F.M. und FISHBURNE, J.I.:
Effects of chlormethiazole on uterine blood flow in pregnant western ewes.
American journal of obstet. gynecology, Bd. 132, S. 909-910, 1978

137) HORDER, J.M.:
Fatal chlormethiazole poisoning in chronic alcoholics
British Medical Journal, Bd. 2, S. 614, Jg. 1977

138) HORDER, J.M.:
Antwortschreiben: Fatal chlormethiazole poisoning in chronic alcoholics (auf Artikel Glatt British Medical Journal, S. 1088, v. 22.10.1977)
British Medical Journal, S. 1354, Jg. 1977

139) HORDER, J.M.:
Fatal chlormethiazole poisoning in chronic alcoholics
British Medical Journal, Bd. I, S. 693 - 694, Jg. 1978

140) HOSSFELD, D.:
Todesfälle bei Alkoholdelir unter Distraneurin-Medikation
Medizinische Welt, Nr. 33, S. 1806 - 1808, Jg. 1969

141) HOUDART, R. und LABORIT, G.:
L'Hemineurin thérapeutique de l'état de mal épileptique
Revue Agressologie, Bd. 7/1, S. 199 - 205, Jg. 1966

142) HUDOLIN, V.I. und THALER, V.:
Chlormethiazole in treatment of the alcoholism
Alcoholism Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 71 - 81, Jg. 1973

143) HUDOLIN, V.I. und ANDRAKOVIC, M.:
EEG and echo-encephalography in acute alcohol Intoxication treated with chlormethiazole
alcoholism Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 91 - 99, Jg. 1973

144) HUDOLIN, V.I. und ANDRAKOVIC, M.:
Electroencephalographic changes during chlormethiazole treatment of the alcohol withdrawal syndrome
Alcoholism Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 100 - 106, Jg. 1973

145) HUFFMANN, G. und LEVEN, B.:
Über Behandlungserfolge mit Distraneurin bei Alkohol- und Medikamentendelirien
Therapie der Gegenwart, Nr. 104, S. 1663 - 1675, Jg. 1965

146) HUFFMANN, G.:
Indikation und Mißbrauch von Distraneurin
Medizinische Welt, Heft 25, S. 1373 - 1374, Jg. 1966

147) HUFFMANN, G.:
Suchtgefahr bei Distraneurin
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 94. Jg. , S. 2299, Jg. 1969

148) HUFFMANN, G.:
Alkoholdelirien. Definition, Diagnose und Therapie
Zeitschrift für Allgemeinmedizin (Stuttgart), Bd. 55, S. 1152 - 1159, Jg. 1979

149) HUGUENARD, P.:
Le S.C.T.Z. (hémineurine, chlorméthiazol)
Cahieres d'anaesthesiologie, Bd. 7, S. 373 - 397, Jg. 1969

150) HUHN, A. und BÖCKER, G.:
Effect of chlormethiazole upon the clinical course of alcoholic delirium
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 145 - 152, Jg. 1966

151) HUHN, A. und BÖCKER, F.:
Behandlung des Delirium tremens
Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bd. 6, S. 261 - 263, Jg. 1967

152) HUMMEL, Chr.:
Behandlung von Alkoholdelirien an der Universitätsklinik München mit Chlormethiazol:
Therapie, Nebenwirkungen und Komplikationen, Jg. 1975

153) IDESTRÖM, C-M.:
Missbruk och olycksfall
Svenska Läkartidningen, Bd. 66, Suppl. 1, S. 73 - 76 und 81, Jg. 1969

154) IKONOMOFF, St. Jv.:
Therapie der Alkoholkrankheit
Münchener Medizinische Wochenschrift, 120 Nr. 26, S. 905 - 908, Jg. 1978

155) JELIC, V.:
Chlormethiazole in the treatment of acute psychotic patients
Alcoholism Zagreb, Bd. 9, S. 131 - 135, Jg. 1973

156) JÖRGENSEN, H.:
Heminevrin till intravenös narkos
Svenska Läkartidningen, Bd. 60, S. 319 - 332, Jg. 1963

157) JOHNSON, R.:
Adverse neonatal reaction to maternal administration of intravenous chlormethiazole and diazoxide
British Medical Journal, Bd. 2, S. 943, Jg. 1976

158) JOSTELL, K.G., AGURELL, S., HOLLISTER, L.E. und WERMUTH, B.:
Kinetics of chlormethiazole in patiens with alcohol withdrawal manifestations.
Clinical pharmacology therapeutics, Bd. 23, S. 181 - 187, Jg. 1978

159) KAIM, S.C. und KLETT, C.J.:
Treatment of delirium tremens
A comparative evaluation of four drugs
Quart. Journal of studies on alcoholism, Bd. 33, S. 1065 - 1072, Jg. 1972

160) KANOWSKI, S.:
Die Behandlung geriatrischer Patienten mit Schmerzmitteln, Schlafmitteln, Psychopharmaka und Geriatrika
Internist, Nr. 13, S. 187 - 196, Jg. 1972

161) KEUP, W.:
Pharmakotherapie bei Suchterkrankungen
Deutscher Caritasverband e.V., Referat Gefährdetenhilfe, 2. Aufl., S. 5 - 6, Jg. 1975

162) KEUP, W.:
Das Abhängigkeitspotential des Chlormethiazol
Deutsches Ärzteblatt, Heft 30, S. 1903 - 1906, Jg. 1977

163) KHAN, A.A.:
Severe allergic reaktion to chlormethiazole
British Medical Journal, Bd. 2, S. 1105, Jg. 1976

164) KIELHOLZ, P. und LADEWIG, D.:
Chlormethiazolabhängigkeit
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 99. Jg., S. 1427, Jg. 1974

165) KILTZ, R.R.:
Sucht und Pharmaka
Deutsches Ärzteblatt, Heft 8, S. 433 - 437, Jg. 1978

166) KISSIN, B.:
The Biology of Alcoholism
Vol. 1, Biochemistry, Nr. 12, New York, Plenum Press,
S. 122, Jg. 1971

167) KJOLSTAD, Th.:
Experience with chlormethiazole
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 153 - 154,
Jg. 1966

168) KNAUFF, H.G.:
Sedierung von Leberkranken
Therapiewoche, Bd. 18, S. 782 - 784, Jg. 1968

169) KOBAL:
Spezielle Probleme in der Geriatrie
Ärztliche Praxis, Nr. 68, S. 2947 - 2951, Jg. 1973

170) KRAUSE, G.:
Klinische Erfahrungen mit Distraneurin
Med. Klinik, Bd. 59, S. 1550 - 1552, Jg. 1964

171) KRUSE, G.:
Problematische Arzneimittelbehandlung bei Alkoholkranken
Niedersächsisches Ärzteblatt, Nr. 11, S. 356 - 357, Jg. 1977

172) KRYSPIN-EXNER, K. und MADER, R.:
Entzugsdelir bei Chlormethialsucht
Wiener Medizinische Wochenschrift, Nr. 45, S. 811 - 812,
Jg. 1971

173) KRYSPIN-EXNER, K. und DEMEL, I.:
The use of tranquilizers in the treatment of mixed drug abuse
Int. J. Clin. Pharmacol, Nr. 12, S. 13 - 18,
Jg. 1975

174) KUNERT, P.:
Dissertation: Verlauf des Alkoholdelirs vor und nach
Einführung des Chlormethiazol
Allg. Krankenhaus Ochsenzoll der Stadt Hamburg, Leiter
Prof. Dr. H. Büssow, Jg. 1968

175) LABORIT, H.:
D'Anesthésie Chirurgicale et sur l'emploi en thérapeutique
D'Un Depresseur Du Cortex Cérebral (S.C.T.Z.)
Presse medicine 65, Nr. 45, S. 1051 - 1054, Jg. 1957

176) LANG, E.:
Herz- und kreislaufdynamische Untersuchungen bei herzkranken Patienten unter dem Einfluß von Distraneurin
Geriatrie-Symposium Erlangen 1973, S. 191 - 193,
Verlag Gerhard Witzstrock GmbH, Baden-Baden

177) LAVAUD, J., HINON, F., LAUDIGNON, N.,
ROUTON, M.C. und CLOUP, M.:
L'h'emineurine: un danger toujours present chez l'enfant.
Arch. fr. pediatr. Bd. 36, S. 56-58, Jg. 1979

178) LAXENAIRE, M., TRIDON, P. und POIRE, P.:
Effect of chlormethiazole in treatment of delirium tremens and status epilepticus
Acta psychiatrica scandinavia, Suppl. 192, S. 87 - 102,
Jg. 1966

179) MC LEAN, D.D.:
Hemineurin Danger
Medical Journal of Australia, Nr. 2, S. 725, Jg. 1975

180) LECHAT, P.:
Pharmacodynamie de la thiamine et de ses dérivés
Actualites pharmacologiques, Bd. 13, S. 11 und 162 - 187,
Jg. 1960

181) LECHAT, P.:
Pharmakologie des Vitamins B 1
Wiener Klinische Wochenschrift, Bd. 73, S. 42 - 47. Jg. 1961

182) LECHAT, P.:
Etude pharmacologique d'un ammonium quaternaire doné de propiétés excito - ganglionnaires prépondérantes
Arch. Int. Pharmacodyn, Nr. 2, S. 262 - 272, Jg. 1965

183) LECHAT, P. und STREICHENBERGER, G.:
Relations entre structure chimaique et activité physiologiques de quelques dérivés thiazoliques
Annales pharmaceutiques francaise, Bd. 23, S. 179 - 186,
Jg. 1965

184) LECHAT, P. und STREICHENBERGER, G.:
Relations entre structure chimique et activité physiologique de quelques dérivés thiazoliques
Annales pharmaceutiques francaises, Bd. 23,
S. 369 - 376, Jg. 1965

185) LECHAT, P. und STREICHENBERGER, G.:
Etude pharmacologique de l'éventuelle activité antiparkinsonienne du clométhiazole
Therapie, Nr. 21, S. 1617 - 1621, Jg. 1966

186) LECHAT, P.:
Toxicological and pharmacological properties of clomethiazole
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 15 - 22, Jg. 1966

187) LEISSNER, P. und PETERSEN, I.:
Preliminära resultat vörande effekten av klormetiazol vid spasticitet och rigiditet
Nordisk Medicin, Nr. 28, Bd. 75, S. 492, Jg. 1966

188) LEISSNER, P. und SÖRBYE, R.:
Chlormethiazole, Amobarbital, lidocaine and PLT 101 in spasticity and rigidity: A study of clinical and EMG - registrable effects on intravenous injection
Scand. Journal of rehabilition - medicine, Bd. 1, S. 43 - 53. Jg. 1969

189) LEITHÄUSER, D.:
Postoperative Behandlung von Alkoholikern
Zeitschrift für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten (HNO), Bd. 23, S. 345 - 346, Jg. 1975

190) LEIVONEN, P. und STENIJ, P.:
Experience with three drugs in ambulatory treatment of alcohol patients
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 177 - 184, Jg. 1966

191) LEREBOULLET, J. und GAUTIER, J.C.:
Quel est le traitement actuel du "Delirium tremens"
Presse medicale, Bd. 76, S. 121 - 123, Jg. 1968

192) LEVENDEL, L.:
Experience with chlormethiazole in the treatment of tuberculous alcoholic patients
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 157 - 160, Jg. 1966

193) LEVIN, P.:
Tod bei Hemineurininfusion
Tidskrift sver. Sjukskot, Nr. 41, S. 50 - 51, Jg. 1974

194) LIDBRINK, P. und CORRODI, H.:
The effects of benzodiazepines meprobamate, and barbiturates on central monoamine neurons
Raven press, New York, S. 203 - 223, Jg. 1973

195) LINDBERG, U.H.:
Compounds related to clomethiazole
Acta pharmaca Suecica, Bd. 8, S. 39 - 48 und 49 - 58, Jg. 1971

196) LINGJAERDE, O.:
Hvilke medikamenter ansees i dag mest effektive ved behandling av delirium tremens
Tidskrift for den norske laegeforen, Bd. 88, S. 1764, Jg. 1968

197) LIVESLEY, B.:
The treatment and prevention of brain failure.
Age ageing, Suppl. S. 27 - 34, Jg. 1978

198) LOWRY, L.B.:
Alcoholism treatment digest
Alcohol withdrawal: Treatment with chlormethiazole
Connecticut Review on Alcoholism, Bd. 18, S. 9, Jg. 1967

199) LUNDQUIST, G.:
The clinical use of chlormethiazole
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 113 - 114, Jg. 1966

200) LUNDQUIST, G.:
The risk of dependence on chlormethiazole
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 203 - 204, Jg. 1966

201) LUNDQUIST, G.:
The therapy of the withdrawal syndrome with chlormethiazole
Alcoholism Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 56 - 58, Jg. 1973

202) MADDEN, J.S.:
Chlormethiazole and triflouperazine in alcohol withdrawal
British Journal Psychiatry Nr. 115, S. 1191 - 1192, Jg. 1969

203) MADSEN, H.T.:
Schock efter B_1-Vitamininjektion
Ugeskrift for Laegeforening, Bd. 124, S. 1480 - 1481, Jg. 1962

204) MAGNUS, R.V.:
A controlled trial of chlormethiazole in the elderly in the management of confusional states and other features of the organic dementias
Clinical Therap. 6, S. 1 - 20, Anfang Juni 1978

205) MAJUMDAR, S.K., SHAW, G.K. und THOMSON, A.D.:
Effect of chlormethiazole on serum prolactin
British medical journal, Bd. 2, S. 1266 - 1267, Jg. 1978

206) MALL, K.:
Blutdruckverhalten beim Prädelir
Medizinische Klinik, Bd. 70, Nr. 11, S. 482 - 484, Jg. 1975

207) MANHIRE, A.R. und ESPIR, M.:
Treatment of status epilepticus with Sodium Valproate
British Medical Journal, Bd. 3, S. 808, Jg. 1974

208) MANZ, F.:
Zur Therapie symptomatischer Psychosen
Medizinische Klinik, Bd. 64, S. 299 - 303, Jg. 1969

209) MARIATEGUI, J. und CHAVEZ, H.:
El clormetiazol en el tratamiento de sindromes ansiosos
Revista neuro-psiquiat, Nr. 32, S. 307 - 315, Jg. 1969

210) MASTIGLIA, F.L. und CARROLL, W.M.:
Alpha and beta coma in drug intoxication
British Medical Journal, Bd. 2, S. 1518 - 1519, Jg. 1977

211) MESTITZ, P.:
Chlormethiazole in treatment of hemiballismus
British Medical Journal, Bd. 4, S. 169, Jg. 1975

212) MIDDLETON, R.S.:
Temazepam and chlormethiazole: a comparative study in geriatric patiens.
Journal of international medical research, Bd. 6, S. 121 - 125, Jg. 1978

213) MILANOVIC, D.:
Treatment of delirium tremens with chlormethiazole
Alcoholism Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 136 - 139, Jg. 1973

214) MOORE, R.G.:
Pharmacokinetics of chlormethiazole in humans
Europ. Journal Clin. Pharmacol. Bd. 8, S. 353 - 358,
Jg. 1975

215) MOORE, R.G.:
Metabolism and urinary excretion of chlormethiazole
in humans
Xenobiotika, S. 689 - 696, Jg. 1975

216) MÜTING, D.:
Untersuchungen zur Pathogenese und Biochemie des
Alkoholdelirs
Medizinische Welt N.F., Bd. 24, S. 1441 - 1445,
Jg. 1973

217) MÜTING, D. und REIKOWSKI, J.:
Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese und Therapie des
Alkoholdelirs
Münchener Medizinische Wochenschrift, Nr. 7,
S. 209 - 212, Jg. 1977

218) MÜLLER, C. und FADDA, S.:
Chlormethiazole and delirium tremens
American Journal of Psychiatry, Bd 132, S. 1225 - 1226,
Jg. 1975

219) NABER, K.:
Der Einfluß von Chlormethiazol auf die Nierenfunktion
Arzneimittelforschung Nr. 10, Bd. 21, S. 1612 - 1615,
Jg. 1971

220) NABER, K. und MÜLLER:
Veränderungen der Blutgerinnung durch Propanidid
und Chlormethiazol
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 98. Jg.,
S. 226, Jg. 1973

221) NATION, R.L. und LEAROYD, B.:
The pharmacokinetics of chlormethiazole following
intravenous administration in the aged
European Journal of clinical pharmacology, Vol. 10,
S. 407 - 415, Jg. 1976

222) NAYAL, S., CASTLEDEN, C.M., GEORGE, C.F.
und MARCER, D.:
The effect of an hypnotic with a short half-life on
hangover effect in old patiens.
Age ageing, Suppl., S. 50-54, Jg. 1978

223) NEUBÜSER, D. und HECKEROTH, V.:
Distraneurin in der Behandlung der Eklampsie
Archiv der Gynäkologie, Nr. 214, S. 80 - 81,
Jg. 1972

224) NEUBÜSER, D. und HECKEROTH, V.:
Distraneurin - eine wesentliche Bereicherung der
Therapie bei der Präeklampsie und Eklampsie
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Nr. 34, S. 558 - 562,
Jg. 1974

225) NIELSON, P.V.:
Heminevrin (klarmetiazo)
Ugeskrift for Laegeforening, Bd. 128, S. 969 - 980,
Jg. 1966

226) NYSTRÖM, S.H.M. und RIIHIMÄKI, E.J.:
Action of chlormethiazole on seizure activity in
Strychnine - induced experimental epilepsy in guinea-pigs
IRCS (Research on: Neurobiology and Neurophysiology:
(Pharmacology) Vol. 2, S. 1236, Jg. 1974

227) OLIVER, J.S. und STUART, P.D.:
Chlormethiazole poisoning (a case report)
Med. Science and Law, Vol. 15, Nr. 1, S. 67 - 68. Jg. 1975

228) OLSEN, O.:
Heminevrin J Alkoholismebehandlingen
Tidskrift for den norske laegeforen, Bd. 88, S. 273 -
274, Jg. 1968

229) OSTERMAN, E.:
Therapeutischer Versuch mit SCTZ - ein neues Hypnotikum
bei psychischen Krankheiten
Nordisk Medicin, Bd. 62, S. 1191 - 1193, Jg. 1959

230) PATHY, M.S.:
A double-blind comparison of chlormethiazole and
dichloralphenazone:
a sedative/hypnotic in geriatric medicine
Current medical research and opinion, Bd. 2, S. 648 - 656,
Jg. 1974/75

231) PENTIKAEINEN, P.J., VALTONEN, V.V. und
MIETTINEN, T.A.:
Deaths in connection with chlormethiazole (Heminevrin)
therapy
International Journal of clinical Phamacology and
Biopharmazie Nr. 14, S. 225-230, Jg. 1976

232) PENTIKAEINEN, P.J., NEUVONEN, P.J., TARPILA, S. und SYVAELAHTI, E.:
Effect of cirrhosis of the liver on the pharmacokinetics of chlormethiazole
British medical journal, Bd. 2, S. 861 - 863, Jg. 1978

233) PESTRE, M.A.:
SCTZ et Ophtalmologie
Revue d'oto-neuro-ophtalmologie, Bd. 31, S. 376 - 377, Jg. 1959

234) PETERSEN, I. und HAMBERT, O.:
Clinical and electroencephalographic studies of reponses to lidocain and chlormethiazole in progressive myoclonus epilepsy
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 45 - 64, Jg. 1966

235) PETERSEN, I., BERGENER, M. und BERGSMANN:
Diskussion II
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 108 -110, Jg. 1966

236) PETERS, I. und LEISSNER, P.:
Effect of intravenous injection of chlormethiazole in spasticity rigidity and tremor: Preliminary communication
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 103 - 108, Jg. 1966

237) PHELINE, M.C.:
S.C.T.Z. et Neuro- Chirurgie
Revue d'Oto - Neuro - Ophtamologie, Bd. 31, S. 372 - 376, Jg. 1959

238) PICHLMAYER, I.:
Untersuchungen über Durchblutung, Stoffwechsel und Autoregulation des Gehirns unter Chlormethiazol im Tierexperiment
Anaesthesist, Bd. 22, S. 496 - 500, Jg. 1973

239) POG'ADY, J., ORLICKY, J. und RUSCAK, M.:
Effect of lucidril on the metabolism of some animal tissues in vitro. Comparison with the effect of heminevrin
Bratisl. lek. Listy, Bd. 69, S. 427 - 432, Jg. 1978

240) POIRE, P., ROYER, P. und DEGRAEVE, M.:
Traitment des états de mal épileptiques par le "CTZ base" (dérivé de la fraction thiazolique de la vitamine B 1)
Etude életroclinique (1)
Revue Neurologique, Nr. 108, S. 112 - 126, Jg. 1963

241) POIRE, P., ROMBACH, F. und ARNOULD, P.:
Recherches électrographiques expérimentales sur le traitment des états de mal épileptiques par le chlorméthiazol
Revue Agressologie, Bd. 7, S. 85 - 100, Jg. 1966

242) QUINN, J.T.:
Oral and intravenous chlormethiazole therapy in the alcohol withdrawal phase
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 161 - 163, Jg. 1966

243) RAVNSBORG, F.S.:
Short report on the use of chlormethiazole in a private sanatorium
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 155 - 156, Jg. 1966

244) REILLY, T.M.:
Physiological dependence on, and symptoms of withdrawal from, Chlormethiazol
British Journal Psychiat., Nr. 128, S. 375 - 378, Jg. 1976

245) REVIL, M.:
La tolerance veineuse d'un nouveau solute d'hemineurine studies par des biopsies de veines
Revue Agressologie, Bd. 2, S. 119 - 122, Jg. 1961

246) ROBINSON, A.E. und MC DOWALL, R.D.:
Toxicological investigations of six chlormethiazole-related deaths.
Forensic science international, Bd. 14, S. 49-55, Jg. 1979

247) RÖTH, F.:
Zur Möglichkeit einer Kontrolle zerebral-hypoxydotischer Stoffwechsellagen durch Bestimmung des Lactal-Spiegels im Blut und Liquor zerebrospinalis
Geriatrie-Symposium Erlangen 1973, S. 192 - 194, Verlag Gerhard Witzstrock GmbH, Baden-Baden

248) ROYER, P., BALLAND, P. und BEAUDAUN, M.:
Indications du S.C.T. Z. en therapeutique psychiatrique
Annales medico-psychologiques, Bd. 116, S. 159, Jg. 1959

249) ROYER, P., COLMART, Ch. und RAYEL, L.:
Le traitment de l'alcoolisme par l'hemineurine
Revue de l'alcoolisme, S. 409 - 411, Jg. 1958

250) ROYER, P., LAPORTE, P. und BOURGHOURD, H.:
S.C.T.Z. , médication des etats psychotiques aigus
Annales medico-psychologiques, Bd. 116, S. 102 - 105,
Jg. 1958

251) ROYER, P., POIRE, R., COLMART, Ch. und RAYEL, L.:
Traitement de l'état de mal épileptique par l'hémineurine.
Aspects électroencéphalographiques
Centre Psychothérapique de Nancy, S. 725 - 735,
Jg. 1958

252) ROTTER, H.:
Chlormethiazole in the treatment of alcoholic out-patients
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 173 - 176,
Jg. 1966

253) RUSCAK, M., ORLICKY, J. und POGADY, J.:
Vplyv Heminevrinu Na Hladinu Kyseliny Mliecnej v Niektorých Orgánoch Potkanov A Likvore U L'Udí
Bratislavska lekarske listy, Bd. 56, S. 307 - 311,
Jg. 1971

254) SALUM, I.:
Heminevrinets Klinik
Nordisk Psychiatrisk Tidskrift, Nr. 17, S. 20 - 29,
Jg. 1963

255) SALUM, I.:
Indications for chlormethiazole in treatment of alcoholic patients
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 115 - 120,
Jg. 1966

256) SAMUELSON, L. und HOLMDAHL, T.H.:
Effekten av S.C.T.Z. - ett nytt intravenöst hypnoticum - pa blodtryck och respiration hos kanin
Nordisk Medicin, Bd. 69, S. 149, Jg. 1963

257) SATTES, H.:
Über die gegenseitige Ersetzbarkeit der Suchtmittel
Nervenarzt (30. Jg.), 3. Heft, S. 129 - 131,
Jg. 1959

258) SATTES, H.:
Suchtprobleme
Aus Almanach für Neurologie und Psychiatrie,
S. 223 - 233, Jg. 1961

259) SATTES, H.:
Die Behandlung des Delirium tremens mit Distraneurin
Medizinische Klinik, Bd. 59, Nr. 38, S. 1515 - 1517, Jg. 1964

260) SATTES, H.:
Therapeutische Erfahrungen mit Distraneurin
Therapiewoche, Bd. 16, S. 786 - 787, Jg. 1964

261) SATTES, H.:
Allgemeine psychopathologische Probleme bei Mißbrauch und Sucht
Aus Laubenthal: Sucht und Mißbrauch, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 51 - 67, Jg. 1964

262) SATTES, H.:
Treatment of delirium tremens with chlormethiazole
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192,
S. 139 - 144, Jg. 1966

263) SATTES, H., GLATT, M.M. und GASTAGER, H.:
Chlormethiazole treatment of abstinence symptoms after drug withdrawal
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 191 - 194, Jg. 1966

264) SATTES, H.:
Suchtgefahr bei Distraneurin
Medizinische Klinik, Bd. 64, Nr. 10, S. 430 - 433, Jg. 1969

265) SATTES, H.:
Chlormethiazole treatment of delirium tremens
Alcoholism Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 111 - 115, Jg. 1973

266) SATTES, H.:
Clomethiazol und Alkoholmißbrauch.
Medizinische Klinik, Bd. 74, S. 68 - 73,
Jg. 1979

267) SCHÄPPERLE, O.:
Erfahrungsbericht mit Distraneurin
Persönliche Mitteilung Bethel 1963/64, S. 1 - 3

268) SCHEID, W. und HUHN, A.:
Neue Wege in der medikamentösen Behandlung des Alkoholdelirs
Fortschritte in Neurologie und Psychiatrie,
Nr. 32, S. 490 - 494, Jg. 1964

269) SCHIESSEL, R. und SPORN, P.:
Pulmonale Komplikationen im Zusammenhang hochdosierter i.v.-Chlormethiazolmedikamentation bei Delirium tremens
Anaesthesist, Nr. 23, S. 59 - 61, Jg. 1974

270) SCHMEHLING, E.:
Atemdepression nach Distraneurin?
Nervenarzt, 38. Jg., Heft 6, S. 266 - 269,
Jg. 1967

271) SCHOLZ, B.:
Eklampsiebehandlung mit Chlormethiazol
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Nr. 29, S. 139 - 142,
Jg. 1969

272) SCHRAPPE, O.:
Toxikomanie
Sonderdruck aus dem fünfzehnbändigen Informationswerk: "Die Psychologie des 20. Jahrhunderts",
S. 849 - 869, Jg. 1980

273) SCHRECK, H.P.:
Behandlung provozierter Alkoholentzugsdelirien
Medizinische Klinik, Bd. 68, Nr. 5,
S. 153 - 157, Jg. 1973

274) SCHÜTTLER, R.:
Zum Thema Medikamentenabhängigkeit
Münchener Medizinische Wochenschrift,
Bd. 118, Nr. 44, S. 1427 - 1428,
Jg. 1976

275) SCHULZ, H.D.:
Zur Diagnose und Therapie des delirium tremens.
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung (Jena)
Bd. 73, S. 266 - 270,
Jg. 1979

276) SCHWEITZER, S.A.:
Chlormethiazole infusion as supplemental sedation during epidural block
Anaesthetic intensive care, Bd. 6,
S. 248 - 250, Jg. 1978

277) SEDVALL, G.:
Kliniskt farmakologiska synpunkter
Svenska Läkartidningen, Bd. 66, Suppl. 1,
S. 59 - 72, Jg. 1969

278) SEGAL, M., HOPPE, W., AVISON, R.G. und WHITE, S.:
Alcoholism: practical aspects of management.
Nurse times, Bd. 74, S. 98 - 102, Jg. 1978

279) SHADER, R.I. und GREENBLATT, D.J.:
Clinical implications of benzodiazepine pharmacokinetics
American Journal of Psychiatry, Bd. 134, S. 652 - 656,
Jg. 1977

280) SILLANPAEAE, M. und SONCK, T.:
Finnish experiences with carbamazepine in the
treatment of acute withdrawal symptoms in alcoholics.
Journal of international medical research, Bd. 7,
S. 168-173, Jg. 1979

281) SINGH, K.:
Clinical uses of S.C.T.Z. - A preliminary report
American Journal of Psychiatry, Bd. 16, S. 749 - 750,
Jg. 1960

282) SJÖBERG, C.:
Sluta ordinera sedativa och hypnotika till alkoholister
Svenska Läkartidningen, Bd. 73, Nr 39, S. 3207 - 3208,
Jg. 1976

283) SKÖLDENBERG, B.:
Morbilliencefalit med kramptillstand behandlat med SCTZ
(Heminevrin)
Svenska Läkartidningen, Bd. 58, S. 1791 - 1797,
Jg. 1961

284) SLESSOR, I.M.:
Fatal chlormethiazole poisoning in chronic alcoholics
British Medical Journal, Bd. I, S. 716, Jg. 1978

285) SNYDER, H.:
The glycine synaptic receptor in the mammalian central
nervous system
British Journal of Pharmacology, Bd. 53, S. 473 - 484,
Jg. 1975

286) SWEDBERG, M.D., LOMAN, P. und JAERBE, T.U.:
Effects of chlormethiazole on drug discrimination
and openfield behavior in gerbils.
Psychopharmacology, Bd. 59, S. 165 - 170, Jg. 1978

287) STEINBRECHER, W. und SOLMS, H.:
Distraneurin (i.v.-Gabe, orale Zufuhr)
aus "Sucht und Mißbrauch" von F. Laubenthal
Georg Thieme Verlag 1975, S. 864

288) STEINER, H.:
Dissertation: Alkoholbehandlung an der Universitätsnervenklinik München 1956 - 1964, Jg. 1975

289) STRANDBERG, B.L.:
Behandlung vid delirium tremens
Nordisk Medicin, Bd. 79, S. 857 - 858, Jg. 1968

290) STREICHENBERGER, G., BOLSMARE, F. und LECHAT, P.:
Essai de différenciation entre synergic additive et potentialisatrice dans le cas d'associations d'hypnotiques
Therapie, XXIII, S. 135 - 189, Jg. 1968

291) SVEDIN, C.O.:
Distraneurin - eine pharmakologische Übersicht
Nordisk Psychiatrisk Tidskrift Nr. 17, Bd. 1, S. 1 - 10, Jg. 1963 (Sonderdruck)

292) SVEDIN, C.O.:
Side effects in chlormethiazole therapy
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 199 - 202, Jg. 1966

293) SVEDIN, C.O.:
Tissue distribution of chlormethiazole and compatibility with ethanol and certain drugs
Acta psychiatrica scandinavica, Suppl. 192, S. 27 - 34, Jg. 1966

294) TEIJEIRO, J.:
Etude comparée en double-aveugle de l'Atrium 300 et de l'Hemineurine chez des alcoliques chroniques
Medecine et Hygiene (Genêve), Bd. 33, S. 1441 - 1442, Jg. 1975

295) TENGBIAD, K.F.:
Heminevrin-enfomani, kasuistiskt meddelande
Svenska Läkertidningen, Bd. 58, S. 1036 - 1942, Jg. 1961

296) TISCHLER, E.:
Intravenous Chlormethiazole in the Management of Severe Pre-Eclampsia
Australian and New Zealand Journal of obstetrics and gynaecologie, Bd. 13, S. 137 - 142, Jg. 1973

297) TODAYS DRUGS
Chlormethiazole
British Medical Journal, Nr. 15, S. 171, Jg. 1964

298) TÖLLE, R.:
Behandlung des Alkoholismus
Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bd. 96,
S. 1364 - 1366, Jg. 1971

299) TONEBY, M. und ÖGREN, S.O.:
Pharmacological properties of chlormethiazole
In "Proceedings of a symposium, Hemineurin, Prague 1975
and Bratislava 1976"
Publ. Astra Sweden Södertälje, Jg. 1976

300) TRESS, W.:
Ein neuartiges Therapieverfahren des alkoholischen
Entzugssyndroms
Therapiewoche, Bd. 27, S. 9304 - 9312, Jg. 1977

301) ULLMANN, V.:
Alkoholisme
Tidskrift for den norske laegeforen, Bd. 87,
S. 1071 - 1074, Jg. 1967

302) UNGER, W., ORTNER, H. und BENKE, A.:
Distraneurin (Chlormethiazol) als Narkotikum für
anästhesiologische Risikofälle in der Ophthalmologie
Klinische Monatsblätter der Augenheilkunde, Bd. 168,
S. 341 - 345, Jg. 1976

303) VAPAATALO, H. und KARPPANEN, H.:
Blood glucose, serum GOT and tissue catecholamines in
rats after combined ethanol-tranquilizer administration
Agents and actions, Vol. 1/4 , S. 206 - 210, Jg. 1970

304) VARMA, Th.:
Chlormethiazole in the treatment of pre-eclampsia
The Journal of Obstetrics and Gynaecology
of the British Commonwealth Vol. 79, S. 513 - 517,
Jg. 1972

305) VICTOR, M.D.:
Treatment of Alcoholic Intoxication and the Withdrawal
Syndrome
Psychosomatic medicina, Vol. 27, Nr. 4, Teil 2,
S. 636 - 647, Jg. 1966

306) VILLINGER, C.:
Eklampsietherapie mit Chlormethiazol
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Nr. 33,
S. 58 - 61, Jg. 1973

307) VOGEL, Th. und OTTO, W.:
Differentialdiagnose des deliranten Syndroms
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 99. Jg.,
S. 96 - 98, Jg. 1974

308) VOJTECHOVSKY, M.:
The effect of chlormethiazole on the clinical course
of alcohol intoxication in abstaining alcoholics.
An experimental study
Alcoholism Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 46 - 55,
Jg. 1973

309) VOTAVA, Z.:
The effect of chlormethiazole and diazepam on the
alcohol EEG and behavioural action in rats
Alcoholism Zagreb, Bd. 9, Suppl. 2, S. 39 - 45, Jg. 1973

310) WEEKS, G.R.:
Allergic reaction to chlormethiazole
British Medical Journal, Bd. 1, S. 290, Jg. 1977

311) WENCELIS, S.:
Naduzywanie Hemineuryny Przez Chorego z Alkoholizmem
Nalogowym
Psychiatrica Polska, Nr. 10, S. 695 - 697, Jg. 1976

312) WILSON, G.C.:
The treatment of the alcoholic
Medical Journal of Australia, Bd. 2, S. 875 - 884,
Jg. 1968

313) WILSON, G.C.:
Management of post-operative and post-traumatic
delirious conditions due to alcohol
Alcoholism Zagreb, Bd. 9 , Suppl. 2, S. 116 - 119. Jg. 1973

314) WILSON, G.C.:
Hemineurin Danger
Medical Journal of Australia, Nr. 1 (15), S. 548
Jg. 1976

315) WILSON, J., STEPHEN, G.W. und SCOTT, D.B.:
A study of the cardiovascular effects of chlormethiazole
British Journal Anaesth., Bd. 41, S. 840 - 843,
Jg. 1969

316) WINTER, E. und NEUMANN, J.:
Ist die Behandlung des Alkoholabstinenzsyndroms mit
Alkoholzufuhr sinnvoll? Ergänzungen zu der Arbeit von
K.A. Kölsch "Die Alkoholkrankheit vom Standpunkt des
Internisten".
Zeitschr. für ärztliche Fortbildung (Jena) Bd. 72, S.182-183,
Jg. 1978

317) WOLKE, P.:
Erfahrungen mit Distraneurin bei der Behandlung der Eklampsie
Zentralblatt der Gynaekologie, Bd. 95, S. 962 - 963, Jg. 1973

318) WOOD, C. und RENOU, P.:
Sleepy and hypotonic neonates (letter)
Medical journal of Australia, Bd. 2, S. 73, Jg. 1978

319) ZADOR, G.:
Chlormethiazole (Heminevrin) as a Sedative Drug in Normal Labour Psychosomatic Medicine in Obstetrics and Gynaecology,
3rd Int. Congr. London 1971, S. 248 - 257,
Jg. 1972, Karger Basel

320) ZGAGA, N.:
Neue Möglichkeiten der Beherrschung psychomotorischer und zerebral-sklerotischer Unruhezustände in der Anstaltsgeriatrie
Wiener Medizinische Wochenschrift, Nr. 121,
S. 648 - 650, Jg. 1971

321) ZAGREB (25.09.70):
Symposium über Chlormethiazol beim 3. Internationalen Kongreß über soziale Psychiatrie in Zagreb, 1970,
Astra Södertälje Schweden, S. 3 - 44, Jg. 1970

322) KEIN AUTOR:
Tva dödsfall i samband med Heminevrin-dropp
Svenska läkartidningen, Bd. 71, S. 1237 - 1238,
Jg. 1974

323) KEIN AUTOR:
Zerebraler Krampfanfall? Alkoholentzug und Alkohol-Hepatitis.
Münchner Medizinische Wochenschrift, Bd. 120,
S. 1518, Jg. 1978

LEBENSLAUF

03. Mai 1953	geboren in Rothenburg o. Tbr.
1959 - 1963	Besuch der Volksschule in Rothenburg
1963 - 1972	Besuch des math. -nat. Gymnasiums Rothenburg
23.06.1972	Ablegung der Reifeprüfung
09.10.72 - 31.01.74	Ableistung des Zivildienstes auf einer Pflegeabteilung des psychiatrischen Landeskrankenhauses Reichenau bei Konstanz
01.04.1974	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
26.03.1976	Ablegung der ärztlichen Vorprüfung
31.03.1977	Ablegung des ersten Abschnittes der ärztlichen Prüfung
15.03.1979	Ablegung des zweiten Abschnittes der ärztlichen Prüfung
16.04.79 - 16.03.1980	Ableistung des "Praktischen Jahres" an der chirurgischen und inneren Abteilung des Lehrkrankenhauses Ansbach sowie an der Universitäts-Nervenklinik Würzburg
10.04.1980	Ablegung des dritten Abschnittes der ärztlichen Prüfung
29.04.1980	Ablegung des mündlichen Teiles der ärztlichen Prüfung
5.05.1980	Erteilung der Approbation als Arzt
Seit 1.06.1980	Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Rothenburg o. Tbr.